

Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей

Профессор Р.Я. Мешкова, А.В. Витчук, С.А. Аксенова, Н.В. Ковригина

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическую роль растворимых рецепторов к комплементу (C1qR1) у больных хронической спонтанной крапивницей (ХСК), а также сопоставить полученные результаты с клиническими особенностями заболевания.

Материал и методы: в исследование включены 49 больных ХСК. В группу 1 вошли 36 больных с сочетанием ХСК и ангиоотеков (АО) со средним возрастом 43,8±2,96 года, в группу 2 — 13 больных ХСК без АО со средним возрастом 40,5±4,3 года. Группу контроля составили 34 здоровых донора со средним возрастом 39,1±2,25 года. Концентрацию C1qR1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (USA) на ридере Dynex Technologies.

Результаты исследования: выявлено, что у пациентов с ХСК и АО концентрация C1qR1 достоверно выше, чем у таковых без АО (0,32±0,07 пг/мл и 0,17±0,05 пг/мл соответственно, $p<0,05$). У больных с длительностью ХСК более 5 лет концентрация C1qR1 достоверно ниже, чем у таковых с длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 5 лет (0,09±0,02 пг/мл, 0,22±0,03 пг/мл и 0,41±0,16 пг/мл соответственно, $p<0,05$). Различий в концентрации C1qR1 у пациентов с ХСК в зависимости от пола не найдено: у женщин она составила 0,24±0,04 пг/мл, у мужчин — 0,41±0,20 пг/мл ($p>0,05$). Зависимость концентрации C1qR1 от возраста также не установлена: у больных 18–39 лет она составила 0,24±0,04 пг/мл, у больных 40–59 лет — 0,18±0,04 пг/мл, у больных 60 лет и старше — 0,46±0,24 пг/мл ($p>0,05$).

Заключение: впервые показано, что в патогенезе ХСК участвуют растворимые рецепторы к C1q-компоненту комплемента. У больных с более тяжелыми формами ХСК, сопровождающимся АО, выявлено достоверное увеличение содержания растворимых рецепторов к C1q-компоненту комплемента по сравнению с больными ХСК без АО. В лечении резистентных форм ХСК на первом и втором этапах оптимальным является выбор тех неседативных антигистаминных препаратов, которые выпускаются в двух дозировках (например, ЭСПА-БАСТИН®).

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, рецептор к C1q-компоненту комплемента, C1qR1, система комплемента, гистамин, антигистаминные препараты, эбастин, ЭСПА-БАСТИН.

Для цитирования: Мешкова Р.Я., Витчук А.В., Аксенова С.А., Ковригина Н.В. Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей. РМЖ. 2019;3:3–6.

ABSTRACT

Clinical pathogenic role of complement receptors in chronic spontaneous urticaria

R.Ya. Meshkova, A.V. Vitshuk, S.A. Aksenova, N.V. Kovrigina

Smolensk State Medical University

Aim: to analyze clinical pathogenic value of soluble complement receptor (C1qR1) in patients with chronic spontaneous urticaria and to compare the findings with clinical characteristics of the disease.

Patients and Methods: the study enrolled 49 patients with chronic spontaneous urticaria. Group 1 included 36 patients with chronic spontaneous urticaria and angioedema (mean age 43.8±2.96 years). Group 2 included 13 patients with chronic spontaneous urticaria only (mean age 40.5±4.3 years). Control group included 34 healthy individuals (mean age 39.1±2.25 years). Serum C1qR1 concentration was measured by ELISA.

Results: in patients with chronic spontaneous urticaria and angioedema, C1qR1 level was significantly higher than in patients without angioedema (0.32±0.07 pg/mL and 0.17±0.05 pg/mL, respectively, $p<0.05$). In chronic spontaneous urticaria duration more than 5 years, C1qR1 concentration is significantly lower than in disease duration less than 5 years and 1 year to 5 years (0.09±0.02 pg/mL, 0.22±0.03 pg/mL, and 0.41±0.16 pg/mL, respectively, $p<0.05$). Neither gender differences (0.24±0.04 pg/mL in women and 0.41±0.20 pg/mL in men, $p>0.05$) nor age differences (0.24±0.04 pg/mL in 18–39 years, 0.18±0.04 pg/mL in 40–59 years, and 0.46±0.24 pg/mL over 60 years, $p>0.05$) in C1qR1 levels were found in patients with chronic spontaneous urticaria.

Conclusions: it was demonstrated for the first time that soluble receptors to C1q component are involved in the pathogenesis chronic spontaneous urticaria. In more severe disease with angioedema, significant increase in C1qR1 levels was found as compared with chronic spontaneous urticaria without angioedema. Non-sedating antihistamines initially available in two dosages (e.g., ESPA-BASTIN®) are the optimal choice for resistant chronic spontaneous urticaria.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, receptor to C1q complement component, C1qR1, complement system, histamine, antihistamines, ebastine, ESPA-BASTIN.

For citation: Meshkova R.Ya., Vitshuk A.V., Aksenova S.A., Kovrigina N.V. Clinical pathogenic role of complement receptors in chronic spontaneous urticaria. RMJ. 2019;3:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — заболевание, характеризующееся появлением уртикарных элементов сыпи и/или ангиоотеков (АО) и сохраняющихся на протяжении не менее 6 нед. [1]. Хроническая крапивница развивается у 20–45% пациентов, перенесших острую крапивницу, причем у женщин в 2 раза чаще. Средний возраст пациентов с ХСК колеблется от 25 до 55 лет. У половины пациентов симптомы сохраняются менее 2 лет, и менее чем в 20% случаев симптомы могут сохраняться более 10 лет [2]. Помимо ХСК выделяют хронические индуцированные крапивницы, возникающие под воздействием различных триггеров: холода, солнечного излучения, давления, вибрации, тепла и др. Оказалось, что лишь 16% больных, страдающих индуцированной крапивницей, имеют длительность заболевания до 1 года [2].

В патогенезе ХСК ведущую роль играют тучные клетки (ТК) и базофилы. Активацию ТК могут вызывать как иммунологические, так и неиммунологические факторы. При дегрануляции ТК выделяются преформированные вазоактивные медиаторы, прежде всего гистамин. Активность заболевания может коррелировать с существенным увеличением в сыворотке С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора к ИЛ-6. Поскольку сон и циркадные ритмы связаны с ИЛ-6 опосредованными процессами, то возникла гипотеза о том, что причиной усиления тяжести симптомов крапивницы ночью может быть ночное физиологическое повышение концентрации ИЛ-6 и растворимых рецепторов [2].

В настоящее время некоторые авторы выделяют 2 патогенетических варианта крапивницы: 1) зависимая от ТК и 2) независимая от ТК. Активация ТК при крапивнице может происходить в результате реакций IgE-опосредованной гиперчувствительности. Это классический механизм активации, который характерен для некоторых случаев острой или эпизодической крапивницы, например при острой крапивнице на пищевые аллергены или контактной крапивнице на латекс. В то же время роль IgE менее важна при хронической крапивнице. Показана низкая корреляция между уровнем IgE и тяжестью ХСК. У 30% пациентов с ХСК выявляют IgG-антитела к высокоаффинным рецепторам к IgE- FcεR1a и IgA, а также анти-IgE-антитела [1]. Неиммунологические механизмы, которые напрямую активируют ТК, включают воздействие радиоcontrastных веществ, опиатов, нейропептидов (например, субстанции P) и некоторых пищевых продуктов.

Изучается роль и других факторов, в частности компонентов комплемента C3a, C4a, C5a, функционирующих как анафилотоксины [3]. Эти факторы путем прямого воздействия на поверхность ТК вызывают их дегрануляцию. Целый ряд рецепторов к комплементу экспрессируются на поверхности ТК, такие как CR1, CR2, C3aR, CR4, C5aR [4]. Таким образом, при связывании комплемента с рецептором на ТК происходит их дегрануляция с выходом большого числа вазоактивных веществ [4].

Рецепторы системы комплемента присутствуют в организме и в растворенном виде. Предполагается, что растворимые рецепторы представляют собой высокоактивные молекулы, обладающие противовоспалительным эффектом и способностью подавлять активацию системы комплемента. Так, рецепторы CR1 связываются с белками комплемента C3b, C4b, C3bi и C1q и являются регуляторами активности комплемента [5]. Возможно, циркулирующие CR1 принимают участие в патогенезе ХСК. В литературе

нами не найдено сведений об изучении рецепторов системы комплемента у больных ХСК.

Важно отметить, что в патогенезе крапивницы участвует множество факторов, в частности, независимых от ТК. Так, при контактной крапивнице на диметилсульфоксид антигистаминные препараты (АГП) оказываются неэффективными, поскольку в патогенезе играет основную роль не гистамин, а простагландин. Помимо указанных выше механизмов изучается роль адипокинов, факторов свертывания и др.

Рекомендуемая терапия ХСК включает поэтапное назначение неседативных H₁-антигистаминных препаратов (нсАГП), начиная с терапевтической дозы. В то же время у 50% пациентов заболевание резистентно к данной терапии, и в соответствии с Консенсусом 2018 г. рекомендуется увеличение дозы нсАГП до 4-кратной (терапия off-table). При неэффективности увеличения дозы нсАГП необходим переход на третью линию терапии, а именно лечение моноклональными антителами (омализумаб). Следует обратить внимание на то, что часть пациентов остаются резистентными как к увеличенной дозе АГП, так и к анти-IgE-моноклональным антителам. В связи с этим представляет интерес изучение других факторов патогенеза, способных индуцировать дегрануляцию ТК, в частности активации ТК через систему рецепторов комплемента.

Цель исследования: изучить клинко-патогенетическую роль растворимых рецепторов к комплементу (C1qR1) у больных ХСК, а также сопоставить полученные результаты с клиническими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 49 больных ХСК старше 18 лет — 12 мужчин (24,5%) и 37 женщин (75,5%), средний возраст — 40,8±3,21 года. Группу контроля составили 34 здоровых донора: 6 мужчин (17,6%) и 28 женщин (82,4%), средний возраст — 39,1±2,25 года. Больные ХСК были разделены на 2 группы в зависимости от клинической картины заболевания. В группу 1 вошли 36 больных с сочетанием ХСК и АО — 8 мужчин (22,2%) и 28 женщин (77,8%), средний возраст — 43,8±2,96 года. В группу 2 вошли 13 пациентов с ХСК без АО — 4 мужчины (30,8%) и 9 женщин (69,2%), средний возраст — 40,5±4,3 года. Концентрацию C1qR1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (USA) на ридере Dynex Technologies.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики. Описательную статистику анализировали, используя среднее значение и ошибку среднего (M±m). Для расчета уровня значимости (p) использовали критерий Манна — Уитни. Критической величиной уровня значимости p считали 0,05. Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel и R-statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного нами исследования установлено, что у больных ХСК при наличии АО отмечается достоверное увеличение C1qR1 по сравнению с больными без АО (рис. 1).

Как видно из представленных данных, у пациентов с ХСК и АО концентрация C1qR1 составляет 0,32±0,07 пг/мл, что существенно выше, чем у больных без АО — 0,17±0,05 пг/мл. Однако следует отметить, что показатели в обеих группах достоверно не отличались от показателей в контрольной группе — 0,18±0,01 пг/мл.

Известно, что ХСК может сохраняться в течение месяцев и лет. В связи с этим остается актуальным изучение патогенетических особенностей в зависимости от длительности заболевания. С этих позиций нами было проведено изучение концентрации С1qR1 у больных ХСК с разной длительностью болезни (рис. 2). Оказалось, что у больных с длительностью ХСК более 5 лет концентрация С1qR1 была достоверно ниже по сравнению с показателями у пациентов двух других групп: с длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 5 лет ($0,09 \pm 0,02$ пг/мл, $0,22 \pm 0,03$ пг/мл и $0,41 \pm 0,16$ пг/мл соответственно). Возможно, что такое истощение пула растворимых рецепторов влияет не только на длительность заболевания, но и на устойчивость к АГП.

Существенных различий в содержании С1qR1 у пациентов с ХСК в зависимости от пола и возраста не установлено. Так, у женщин с ХСК концентрация растворимых рецепторов составила $0,24 \pm 0,04$ пг/мл, у мужчин — $0,41 \pm 0,20$ пг/мл ($p > 0,05$). Концентрация С1qR1 у больных ХСК 18–39 лет составила $0,24 \pm 0,04$ пг/мл, 40–59 лет — $0,18 \pm 0,04$ пг/мл, 60 лет и старше — $0,46 \pm 0,24$ пг/мл ($p > 0,05$).

Обсуждение

Первые работы по изучению системы комплемента при крапивнице были опубликованы еще в 1970-х гг. [6–8]. Тем не менее данных о вовлечении компонентов комплемента в механизмы ХСК мало. Показано, что у пациентов с ХСК содержание белков комплемента С3, С4, С5, С9 в сыворотке крови выше, чем у здоровых доноров [8, 9]. Имеются данные, что у 30% обследованных больных ХСК уровень С1q и С1s выше верхней границы нормы [8].

Активация системы комплемента и дегрануляция ТК — два фактора, которые способствуют повышению концентрации растворимых рецепторов комплемента. Циркулирующие рецепторы обладают комплементрегулирующей функцией и являются результатом протеолиза мембрано-связанной формы рецепторов [5]. Нами установлено, что у пациентов при сочетании ХСК и АО концентрация С1qR1 выше, чем у больных без АО ($0,32 \pm 0,07$ пг/мл и $0,17 \pm 0,05$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Возможно, что при развитии АО происходит более массивная дегрануляция ТК, в результате чего высвобождается большее количество С1qR1. Кроме того, при АО поражаются глубокие слои дермы, и это может способствовать выходу С1qR1 в центральный кровоток, в отличие от случаев ХСК без АО.

Исследование показало, что у пациентов с длительностью крапивницы более 5 лет уровень растворимых рецепторов достоверно ниже, чем у больных с меньшей продолжительностью крапивницы ($0,09 \pm 0,02$ пг/мл и $0,28 \pm 0,06$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Возможно, истощение пула растворимых рецепторов приводит к усилению прямого контакта аутоаллергенов с мембраносвязанными рецепторами ТК и далее к их дегрануляции. Нами также определено, что содержание С1qR1 у больных ХСК не зависит от пола и возраста пациентов. Таким образом, полученные данные об изменении концентрации растворимых рецепторов к С1q комплемента свидетельствуют о несомненной роли растворимых рецепторов комплемента в патогенезе ХСК, а следовательно, о влиянии их на результаты лечения больных.

Согласно Международному консенсусу первой линии терапии ХСК являются нсАГП. При неэффективности терапии первой линии в течение 2–4 нед. необходим переход на вторую линию терапии, т. е. увеличенную вплоть до 4-кратной дозу нсАГП. Необходимо отметить, что у зна-

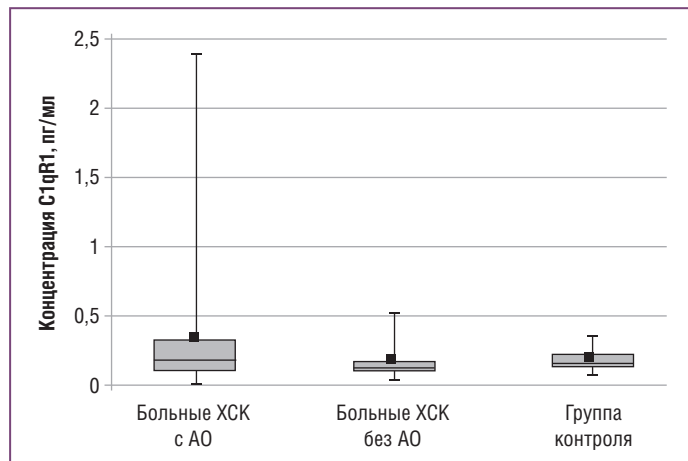


Рис. 1. Концентрация С1qR1 в сыворотке крови больных хронической спонтанной крапивницей в зависимости от наличия ангиоотеков.

$p < 0,05$ — статистически достоверная разница концентрации С1qR1 между больными ХСК с наличием и отсутствием АО

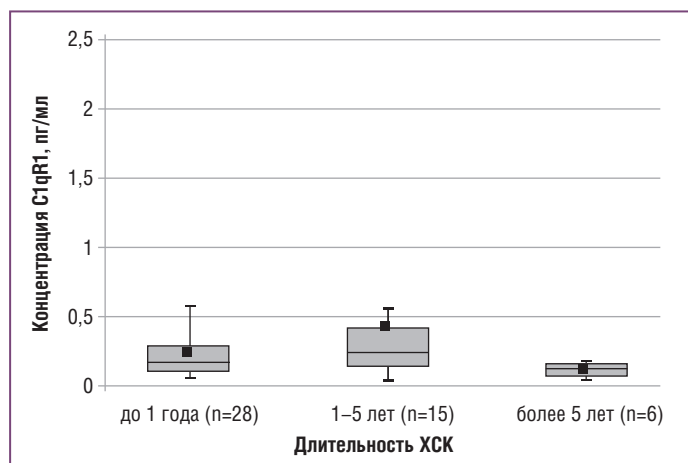


Рис. 2. Концентрация С1qR1 в сыворотке крови больных в зависимости от длительности хронической спонтанной крапивницы.

$p < 0,05$ — статистически достоверная разница в концентрации С1qR1 между больными ХСК с длительностью крапивницы до 1 года и более 5 лет;
 $p < 0,01$ — статистически достоверная разница в концентрации С1qR1 между больными ХСК с длительностью крапивницы 1–5 лет и более 5 лет

чительной части пациентов с ХСК имеет место H_1 -резистентная форма заболевания [10]. При этом показано, что у этих больных определяются более высокие уровни белков системы комплемента (С3, С5а), чем у пациентов, отвечающих на лечение нсАГП [10, 11]. Поскольку лечение пациентов на втором этапе производится off-label, то особую важность приобретает вопрос выбора АГП.

На сегодняшний день выбор АГП II поколения довольно широк (дезлоратадин, эбастин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин). В том случае, когда крапивница контролируется терапевтической дозой препарата, ограничением может быть лишь возраст пациента. При увеличении дозы АГП определенные преимущества имеют те препараты, которые выпускаются в двойной дозировке. Таким уникальным свойством, в частности, обладает эбастин (например, препарат ЭСПА-БАСТИН®). Это неседативный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, предназначенный, в частности, для лечения крапивницы. В клинических исследованиях

по эффективности и безопасности эбастина при холодовой крапивнице довелось участвовать нашему коллективу еще в 1998 г. В дальнейших рандомизированных исследованиях неоднократно подтверждалось раннее начало действия препарата и его безопасность как в дозировке 10 мг, так и в дозировке 20 мг. Действие эбастина начинается через час после приема и продолжается в течение 48 ч [12]. После 5-дневного курса лечения антигистаминный эффект сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита [13]. Эбастин в дозах, превышающих терапевтические, не вызывает нежелательных реакций [14]. Препарат не взаимодействует с седативными средствами, пищей, этанолом и этанолсодержащими препаратами [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что в патогенезе ХСК участвуют растворимые рецепторы к C1q-компоненту комплемента. При этом у больных с более тяжелыми формами ХСК, сопровождающимися АО, выявлено достоверное увеличение содержания растворимых рецепторов к C1q-компоненту комплемента по сравнению с больными ХСК без АО. Давность заболевания влияет на концентрацию растворимых рецепторов. Установлено достоверное снижение содержания C1qR1 в сыворотке крови больных ХСК с длительностью заболевания более 5 лет. Содержание C1qR1 у больных ХСК не зависит от пола и возраста. Основной линией терапии ХСК является применение неседативных H₁-АГП. С переходом на вторую линию терапии (off-label), требующую увеличения дозы до 2–4-кратной, оптимальным выбором следует считать те АГП, которые выпускаются в двух дозировках.

Литература

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414.
- Antia C., Baquerizo K., Korman A. et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599–614.
- Young-Min Y.E., Hyun-Jung J., Eui-Kyung H. et al. Co-existence of Chronic Urticaria and Metabolic Syndrome: Clinical Implications. *ActaDermVenereol*. 2013;93:156–160.
- Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):169–172.
- Mahmoudi R., Feldman S., Kisserli A. et al. Inherited and Acquired Decrease in Complement Receptor 1 (CR1) Density on Red Blood Cells Associated with High Levels of Soluble CR1 in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2175.
- Berrens L., Jankowski E., Jankowski-Berntsen I. Complement component profiles in urticaria, dermatitis herpetiformis, and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1976;95(2):145–152.
- Hauptmann G., Lang J.M., North M.L. et al. Lymphosarcoma, cold urticaria, IgG1 monoclonal cryoglobulin and complement abnormalities. *Haematol*. 1975;15(1):22–26.
- Laurell A.B., Mårtensson U., Sjöholm A.G. Studies of C1 subcomponents in chronic urticaria and angioedema. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1977;54(5):434–442.
- Zhu H., Liang B., Li R. et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):43–50.
- Huilan Z., Bihua L., Runxiang L. et al. Features of antihistamine-resistant chronic urticaria and chronic urticaria during exacerbation. *Indian J Dermatol*. 2015;60:323.
- Magen E., Mishal J., Zeldin Y., Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):460–466.
- Тибирькова Е.В., Желтова А.А., Белан Э.Б. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. *Лекарственный вестник*. 2017;67(3):11–20. [Tibirskova E.V., Zheltova A.A., Belan E.B. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *Medicinal Herald*. 2017; 67 (3):11–20 (in Russ.).]
- Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г. Антигистаминные препараты: современные критерии выбора. *Медицинский алфавит*. 2013;1(6):13–16. [Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G. Antihistamines: current selection criteria. *Medical alphabet*. 2013;1(6):13–16 (in Russ.).]
- Лусс Л.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов. *Трудный пациент*. 2014;12(4):43–48. [Luss L.V. Factors affecting clinical effectiveness of antihistamines. *Difficult patient*. 2014;12(4):43–48 (in Russ.).]

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!