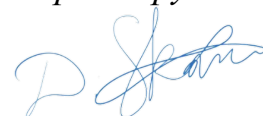


*На правах рукописи*



**Скандер Дайана Маулудиновна**

**Сравнительный анализ применения моноклональных анти – IgE антител в лечении  
хронической крапивницы**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

член – корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Олисова Ольга Юрьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических основ дерматологии, заведующая лабораторией

**Ревякина Вера Афанасьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологий и безопасности пищи», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующий отделением


**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» февраля 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 19435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Хроническая крапивница (ХК) – заболевание кожи, которое характеризуется ежедневными или частыми появлениями волдырей, зуда и/или ангиоотечков (АО), развивающихся спонтанно (хроническая спонтанная крапивница, ХСК) или под воздействием различных внешних факторов (хроническая индуцированная крапивница, ХИНК) [Radonjic-Hoesli S. et al., 2018, Zuberbier T. et al., 2021]. К последним относятся холод, тепло, давление, трение, физическая нагрузка, вибрация и другие факторы. По данным эпидемиологических исследований распространенность ХК составляет 0,5-1% людей в общей популяции [Maurer M. et al., 2011, Zuberbier T. et al., 2010, Fricke J. Et al., 2020], при этом частота ХИНК составляет 6-30% всех случаев ХК [Trevisonno J. et al., 2015, Illig L. et al., 1969]. Кроме того, примерно в 20% всех случаев ХСК встречается одновременное сочетание с ХИНК [Curto-Barredo L. et al., 2018].

Медико-социальное значение ХК обусловлено существенным снижением качества жизни [Zuberbier T. et al., 2018, Gonçalo M. et al., 2021, Maurer M. et al., 2022], устойчивостью к лечению [Kocaturk E. et al., 2017] и часто тяжелым течением [Moolani Y. et al., 2016] (по данным университетской клиники «Шарите» тяжелое течение заболевания наблюдается у 36,5 % пациентов с ХСК [Maurer M. et al., 2017]).

Алгоритм лечения крапивницы, согласно клиническим рекомендациям Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии, Глобальной сети по Аллергии и Астме, Европейского Дерматологического Форума, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации Аллергии, Астмы и Клинической Иммунологии (ЕААСИ/ GA<sup>2</sup>LEN/ EuroGuiDerm/ АРАААСИ) включает неседативные антигистаминные препараты, которые являются средством первого выбора для лечения больных любым видом крапивницы [Zuberbier T. et al., 2022]. Тем не менее, они эффективны у менее 40-50% пациентов с ХК [Kocaturk E. et al., 2017], в том числе в высоких дозах [Maurer M. et al., 2011]. Международный согласительный документ, пересмотренный в 2020 году, определяет, что этой категории пациентов показано лечение препаратом второго выбора – омализумабом, моноклональными анти-IgE антителами [Zuberbier T. et al., 2022].

Одним из ведущих механизмов действия омализумаба является связывание с иммуноглобулином Е (IgE), что приводит, с одной стороны, к уменьшению количества свободного IgE, а с другой – к освобождению высокоаффинных рецепторов IgE (FcεRI) и снижению их плотности на тучных клетках и базофилах [Kolkhir P. et al., 2017, Maurer M. et al., 2013]. Взаимодействие IgE-FcεRI является ключевым звеном в воспалительном каскаде как аутоиммунной и аллергической ХСК, так и ХИНК [Kolkhir P. et al., 2017], что обуславливает патогенетическое обоснование анти-IgE терапии ХСК [Kaplan A. et al., 2017].

На настоящий момент накоплен обширный опыт применения омализумаба, более 1,3

миллиона пациенто-лет [Maurer M. et al., 2020]. Хотя омализумаб одобрен для терапии пациентов с бронхиальной астмой в России с 2007 года, а также для лечения ХСК с 2014 года [Zuberbier T. et al., 2022, Zuberbier T. et al., 2014], устойчивой к антигистаминным препаратам, его эффективность и безопасность у больных ХИНК изучена мало, и у пациентов с ХИНК омализумаб применяется вне регистрационных показаний [Dressler C. et al., 2018, Maurer M. et al., 2018]. Кроме того, не проводился сравнительный анализ эффективности омализумаба у больных ХСК и больных с сочетанием ХСК и ХИНК.

Таким образом, сравнительный анализ препарата омализумаб в лечении больных ХК разной формы и тяжести, и выявление прогностических маркеров ответа на лечение является актуальной научной проблемой и целью данной работы. Это приведет к оптимизации фармакотерапии ХК и повышению качества жизни больных, а также послужит фундаментом для дальнейших исследований в этой области [Moolani Y. et al., 2016, Maurer M. et al., 2018].

### **Степень разработанности темы исследования**

В последние годы эффективность омализумаба в лечении ХК была рассмотрена в ряде исследований. По большей части данные исследования были посвящены вопросу изучения эффективности омализумаба в лечении пациентов с ХСК [Metz M. et al., 2020, Kaplan A. et al., 2017, Maurer M. et al., 2013, Ertas R. et al., 2018, Turk M. et al., 2018, Sussman G. et al., 2020, Spertino J. et al., 2018, Agache I. et al., 2021, Passanisi S. et al., 2020, Tonacci A. et al., 2017, Khan S. et al., 2020, Vollono L. et al., 2019, Ocaik M. et al., 2020], при этом мало данных по оценке эффективности омализумаба в терапии больных изолированной ХИНК [Maurer M. et al., 2018, Chicharro P. et al., 2017, Exposito-Serrano V. et al., 2021] и при сочетании с ХСК [Dortas Junior S. et al., 2020, Metz M. et al., 2014], в том числе при сочетании ХСК с несколькими видами ХИНК [Vieira Dos Santos R. et al., 2014]. Кроме того, практически не существует исследований, первичной целью которых было бы изучение эффективности омализумаба в лечении пациентов с сочетанными формами ХК в РФ [Данилычева И. и соавт., 2015].

Учитывая, что имеющиеся в литературе данные, посвященные этому вопросу, немногочисленны и противоречивы, а по некоторым аспектам полностью отсутствуют, результаты, полученные в ходе данного исследования, позволят оптимизировать лечение пациентов с ХК, и таким образом, улучшить качество их жизни.

### **Цель исследования**

На основании результатов сравнительного анализа применения препарата омализумаб оптимизировать его назначение при различных формах хронической крапивницы.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamнестические данные больных разными формами хронической крапивницей.

2. Провести сравнительную оценку лабораторных данных больных разными формами хронической крапивницы.

3. Провести сравнительную оценку эффективности омализумаба в группе больных хронической спонтанной крапивницей и больных с сочетанием хронической спонтанной и хронической индуцированной крапивниц.

4. Проанализировать клинико-лабораторные показатели больных разными формами хронической крапивницы, которые могут быть маркерами эффективности омализумаба.

### **Научная новизна**

В предлагаемой работе впервые в РФ исследована эффективность омализумаба, моноклональных анти-IgE антител, у больных ХСК в сочетании с одним или несколькими формами ХИНК.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности моноклональных анти-IgE антител у больных ХСК и больных сочетанной формой ХСК и ХИНК, в том числе с множественной формой ХИНК.

Впервые в РФ проведен анализ факторов, которые могут являться маркерами скорости и выраженности ответа на омализумаб у больных ХСК и больных сочетанной формой ХСК и ХИНК.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования позволили оптимизировать алгоритм диагностики и лечения больных хронической крапивницей. Разработанные лабораторные и диагностические критерии расширяют возможности для прогнозирования скорости и выраженности ответа на терапию омализумабом у пациентов с хронической крапивницей и могут использоваться для контроля эффективности проводимой терапии.

### **Методология и методы исследования**

В работе применены клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Объектом исследования были пациенты с хронической крапивницей 18 лет и старше.

Предмет исследования – результаты лечения данной категории пациентов.

Полученные в ходе работы данные проанализированы с применением методов статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Хроническая индуцированная крапивница характеризуется более молодым возрастом больных и более редкой встречаемостью крапивницы от давления по сравнению с изолированной хронической спонтанной крапивницей и/или ее сочетанием со спонтанной крапивницей. Больные хронической спонтанной крапивницей более часто имеют ангиоотеки и

более высокие значения С-реактивного белка, чем больные хронической индуцированной крапивницей и ее сочетания со спонтанной крапивницей.

2. Омализумаб эффективен как у пациентов с изолированной хронической спонтанной крапивницей, так и при ее сочетании с одним или несколькими видами хронической индуцированной крапивницы, способствуя значимому снижению активности хронической спонтанной и индуцированной крапивниц, повышению качества жизни больного и контролю над болезнью.

3. Омализумаб эффективен при длительном лечении хронической спонтанной и хронической индуцированной крапивниц, а его отмена приводит к рецидиву заболевания.

4. Пациенты с полным ответом и пациенты с быстрым ответом на омализумаб имеют более высокие базовые (до лечения) уровни общего IgE по сравнению с больными с частичным ответом/без ответа и медленным ответом, соответственно.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточностью выборки пациентов, включенных в исследование, объемом проанализированного материала, адекватностью методов исследования. Методологические подходы, использованные в исследовании, корректны.

Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных в ходе исследования результатов.

Диссертация апробирована на заседании апробационной комиссии на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова.

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на: 1131-м заседании Московского общества дерматовенерологов имени А.И. Пospelова в рамках XXXVI Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: «Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии»; конгрессе Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (г. Лиссабон, Португалия, 2019 г.); XIX Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2019 г.); <https://www.medthority.com/chronic-spontaneous-urticaria-learning-zone/csu-resources/#tab-9>, 2021 г.

### **Личный вклад автора**

Автором проведен аналитический обзор зарубежной и отечественной литературы по изучаемой проблеме, анализ историй болезни и другой медицинской документации, а также разработан дизайн исследования, обоснованы цель и задачи, сформулированы основные положения диссертации, написаны статьи и представлены результаты на научных конференциях регионального и международного уровня. Автор лично осуществлял курирование всех

пациентов, сбор и анализ клинической информации и результатов дополнительных методов исследования, получаемых в ходе исследования пациентов.

### **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

Полученные в ходе исследования результаты используются в научно-исследовательской, практической и педагогической деятельности как на додипломном, так и на последипломном уровне клиники и кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.1.23. Дерматовенерология.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 3; публикации в журналах, включенных в международные базы данных Scopus, PubMed – 2; тезисы в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа проиллюстрирована 12 рисунками и 27 таблицами. Библиографический указатель содержит 208 источников, из которых 20 работ отечественных и 188 – зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика пациентов**

В ретроспективной части исследования было проанализировано 131 история болезни и амбулаторных карт пациентов с ХСК (49), ХИНК (35) и сочетанной формой ХСК и ХИНК (47). В проспективной части исследования под наблюдением находилось 30 больных ХСК и сочетанной формой ХСК и ХИНК (15 пациентов в каждой группе). Все пациенты находились на лечении в Клинике кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ МО «Одинцовская центральная районная больница» в период с 2017 по 2022 годы. Распределение пациентов по возрасту и полу приведено в Таблицах 1 и 2.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного

информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст 18 лет и старше; пол: мужской и женский; диагноз: хроническая спонтанная крапивница; сочетание хронической спонтанной крапивницы с хронической индуцированной крапивницей у одного пациента; течение крапивницы 6 и более недель (частота эпизодов — минимум 2 раза в неделю).

Критерии невключения пациентов в исследование: возраст младше 18 лет; течение менее 6 недель; тяжелая соматическая или психическая патология; беременность, лактация; повышенная чувствительность к омализумабу.

Критерии исключения пациентов из исследования: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; развитие аллергической реакции на введение омализумаба.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемых групп ретроспективной части исследования

	Возраст, лет M±m	Пол	
		Мужской	Женский
ХСК (n=49)	44,4 ± 2,6	14 (28,6 %)	35 (71,4 %)
ХИНК (n=35)	29,8 ± 1,5	12 (34,3 %)	23 (65,7 %)
ХСК+ХИНК (n=47)	42,7 ± 2,2	11 (23,4 %)	36 (76,6 %)

\*Примечание: ХСК: хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: хроническая индуцированная крапивница; ХСК+ХИНК: сочетанная форма хронической спонтанной и индуцированной крапивниц; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение

Таблица 2 – Общая характеристика исследуемых групп проспективной части исследования

	Возраст, лет M±m	Пол	
		Мужской	Женский
ХСК (n=15)	39,5 ± 3,2	6 (40%)	9 (60%)
ХСК+ХИНК (n=15)	43,1 ± 4,0	4 (27%)	11 (73%)

\*Примечание: ХСК: хроническая спонтанная крапивница; ХСК+ХИНК: сочетанная форма хронической спонтанной и индуцированной крапивниц; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение

### Методы исследования

Набор пациентов для ретроспективного этапа осуществлялся прицельно с наибольшим количеством пациентов, получавших терапию омализумабом. Набор пациентов для проспективного этапа проводился целенаправленно с одинаковым количеством больных в группе с изолированной ХСК и в группе с сочетанием ХСК и ХИНК, при этом выявление различных форм ХИНК осуществлялось случайным образом. В исследовании не принимали участие пациенты с вибрационной, аквагенной, солнечной и контактной крапивницей, в связи с редкой частотой встречаемости данных форм заболевания. 73 пациентам с ХК (36 с изолированной ХСК и 37 с сочетанием ХСК и ХИНК), включенных в ретроспективную часть исследования, проводилось лечение омализумабом, в связи с устойчивостью к лечению АГП, из них 48 пациентов (26 с ХСК и 22 с сочетанием ХСК и ХИНК) получали терапию омализумабом длительно (6-12 месяцев (32 пациента (14 ХСК и 18 ХСК +ХИНК) – 6 месяцев, 3 (2 ХСК и 1 ХСК + ХИНК) – 8 месяцев, 1 (ХСК) – 9 месяцев и 12 пациентов (9 ХСК и 3 ХСК + ХИНК) – 12



месяцев)), 25 из 73 пациентов получали терапию омализумабом 3-5 месяцев. В проспективной части исследования все пациенты (30) получали терапию омализумабом длительно (6-12 месяцев (26 пациентов (14 ХСК и 12 ХСК + ХИНК) – 6 месяцев, 4 пациента (1 ХСК и 3 ХСК + ХИНК) – 12 месяцев)).

Все пациенты были клинически обследованы согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с крапивницей Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2019) [Астафьева Н. и соавт., 2019] и согласно клиническим рекомендациям Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии, Глобальной сети по Аллергии и Астме, Европейского дерматологического форума и Всемирной Организации по Аллергии (EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO) по диагностике и лечению больных крапивницей (2018) [Zuberbier T. et al., 2018]. Обследование включало осмотр дерматолога, сбор анамнеза, заполнение анкет, общий анализ крови. Кроме того, у пациентов проводили забор крови на следующие параметры: общий иммуноглобулин Е, эозинофильный катионный белок, С-реактивный белок, Д-димер, фибриноген. Анализы пациенты сдавали 1 раз в месяц перед каждым введением препарата.

Диагноз хронической крапивницы устанавливали исходя из жалоб, анамнестических данных, клинической картины, результатов объективного обследования. Крапивницу считали хронической при длительности заболевания более 6 недель. Диагноз хронической спонтанной крапивницы подтверждали при спонтанном появлении симптомов без установленного специфического триггера. Диагноз хронической индуцированной крапивницы подтверждали с помощью проведения соответствующих провокационных тестов согласно международным рекомендациям [Zuberbier T. et al., 2018]: тест с кубиком льда для диагностики холодовой крапивницы; тест с теплой водой для диагностики тепловой крапивницы; тест с прибором FricTest® для диагностики симптоматического дермографизма; тест с физической нагрузкой для диагностики холинергической крапивницы и тест с давлением для диагностики замедленной крапивницы вследствие давления.

Подробный сбор анамнеза, оценка активности заболевания, качества жизни, контроль заболевания, оценка тревоги и депрессии, оценка эффективности лечения проводились с помощью следующих опросников: основная анкета-опросник для пациентов с хронической крапивницей, разработанная сотрудниками отделения дерматологии Академического Медицинского центра университета г. Амстердам, Нидерланды [Mekkes J. et al., 1999] (однократно до лечения); опросник качества жизни при хронической крапивнице (CU-Q2oL) – специализированный опросник для оценки качества жизни у больных с хронической крапивницей (за 1 день до первого введения препарата, затем 1 раз в неделю на протяжении 4

недель после первого введения препарата, затем 1 раз в месяц перед каждым введением препарата и далее 1 раз в месяц в течении 2 месяцев после отмены терапии; результаты варьируются от 0 до 100, более высокий показатель – более высокий уровень качества жизни); шкала для оценки активности заболевания у пациентов с крапивницей (UAS) – для оценки тяжести течения у больных с крапивницей (ежедневно за неделю до первого введения препарата, далее ежедневно на протяжении всего курса лечения и затем в течение 2 месяцев после отмены терапии; 0-2 – легкая крапивница, 3-4 – средней тяжести, 5-6 – тяжелая); тест по контролю над крапивницей (UCT) – для оценки текущего состояния у больного с крапивницей (за 1 день до первого введения препарата, через 30 дней после первого введения и далее 1 раз в месяц перед каждым введением препарата и затем 1 раз в месяц в течение 2 месяцев после отмены терапии; результаты варьируются от 0 до 16 баллов,  $\leq 11$  – плохо контролируемое заболевание,  $\geq 12$  – хорошо контролируемое заболевание); дерматологический индекс качества жизни (DLQI) – для оценки качества жизни у больных с кожными заболеваниями (за 1 день до первого введения препарата, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель после первого введения препарата, затем 1 раз в месяц перед каждым введением препарата и далее 1 раз в месяц в течении 2 месяцев после отмены терапии; результат может варьироваться от 0 до 30 баллов, чем меньше показатель – тем лучше качество жизни); госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для оценки психоэмоционального состояния пациента (за 1 день до первого введения препарата, затем 1 раз в неделю на протяжении 4 недель после первого введения препарата, затем 1 раз в месяц перед каждым введением препарата и далее 1 раз в месяц в течении 2 месяцев после отмены терапии; состоит из 2 частей (тревоги и депрессии), результат может варьироваться от 0 до 42 баллов, 0-7 баллов норма, 8-10 баллов субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше клинически выраженная тревога /депрессия).

В случае отсутствия эффекта от антигистаминных препаратов второго поколения в высоких дозах (по 2 – 4 таблетки в сутки) в течение 2 – 4 недель, всем пациентам из ретроспективной и проспективной части исследования к стандартной дозе антигистаминного препарата добавляли омализумаб в дозе 300 мг 1 раз в месяц. В проспективной части исследования 4 пациента на фоне омализумаба самостоятельно отменили прием антигистаминных препаратов или принимали их не ежедневно.

Оценку эффективности лечения в группе с сочетанной формой ХСК и ХИНК помимо опросников (DLQI, UAS, UCT, CU-Q2oL, HADS) оценивали с помощью результатов провокационных тестов за 1 день до первого введения препарата и далее через 30 дней после каждого введения препарата. Продолжительность наблюдения за пациентами после инъекции составила 2 месяца. Сделаны цифровые фотографии до лечения и на фоне лечения.

По данным результата опросника UAS7 (в течение 7 дней) пациенты были разделены на

3 группы по аналогии с исследованием Gericke J. и соавторов [Gericke J. et al., 2015]: группа полного ответа на лечение (уменьшение симптомов крапивницы по данным UAS7 в динамике на 90 % или более); группа частичного ответа на лечение (уменьшение симптомов крапивницы в динамике на 30 % – 89 %) и группа с отсутствием ответа на лечение (уменьшение симптомов крапивницы в динамике на менее 30 %).

Мы оценивали скорость ответа на омализумаб по результатам UAS7 согласно исследованию Gericke и соавторов [Gericke J. et al., 2017]. При этом быстрый ответ на лечение характеризовался улучшением показателей на 30 % и более через 1 неделю после введения омализумаба, медленный – улучшением показателей на 30 % и более через 2-3 недели после введения омализумаба, нет ответа – изменением показателей на менее чем 30 % в течение 4 недель после введения омализумаба.

Для статистической обработки данных использованы пакеты программ EXCEL 2010, STATISTICA 7.0 и GraphPad Prism 8.4.3. Демографические характеристики пациентов приведены с использованием методов описательной статистики. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп пациентов проводили с помощью критерия Стьюдента (Т-критерия) для нормально распределенных показателей и точного метода Фишера, критерия Манна-Уитни и критерия Краскела-Уоллиса при распределении данных, отличающемся от нормального. Результаты отображены с использованием среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$ , при нормальном распределении данных). Значения  $p$  менее 0.05 считали статистически значимыми.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Ретроспективный этап исследования**

Клинико-anamnestические данные больных приведены в Таблицах 3-6. Больные ХИНК были моложе по сравнению с больными ХСК и ХСК+ХИНК ( $p < 0,0001$ ). Больные ХСК более часто имели ангиоотеки, чем больные из других групп ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий по полу и длительности крапивницы при сравнении больных трех групп выявлено не было. Тем не менее, пациенты женского пола преобладали во всех трех группах пациентов (Таблица 3).

Волдыри на лице и конечностях чаще отмечали у больных ХИНК по сравнению с больными изолированной ХСК. Наоборот, волдыри на туловище чаще возникали у больных ХСК и ХСК+ХИНК по сравнению с больными изолированной ХИНК (Таблица 4). Статистически значимых различий по локализации ангиоотеков в группах ХСК, ХИНК и ХСК+ХИНК не выявлено (Таблица 5). Аллергический ринит чаще наблюдали у пациентов с изолированной ХСК,

чем у больных изолированной ХИНК, атопический дерматит – у пациентов с изолированной ХИНК, чем у больных изолированной ХСК (Таблица 6). Наиболее распространенными формами ХИНК (в сочетании и без ХСК) были дермографическая и холинергическая крапивницы. Реже всего встречалась тепловая крапивница. Крапивница, замедленная вследствие давления, статистически значимо чаще встречалась в сочетании с ХСК, чем изолированно (Таблица 7). Средние значения относительного содержания эозинофилов периферической крови и уровня С-реактивного белка в сыворотке оказались статистически значимо выше у пациентов с ХСК, чем у больных ХИНК и ХСК+ХИНК ( $p < 0.05$ ). Статистически значимой разницы при сравнении других показателей выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 3 – Клинико-anamнестические данные пациентов с ХК

Параметры	ХСК	ХИНК	ХСК+ХИНК	Р-значения*
Пациенты женского пола, % (n/общее n**)	71,4 (35/49)	65,7 (23/35)	76,6 (36/47)	НЗ
Возраст, лет M±m	44,4 ± 2,6	29,8 ± 1,6	42,7 ± 2,3	$p_{1 vs 2} = 0,00001$ $p_{2 vs 3} = 0,00002$ $p_{1+3 vs 2} = 0,000001$ $p_{2+3 vs 1} = 0,006$
Частота наличия ангиоотечков, % (n/общее n)	46,9 (23/49)	25,7 (9/35)	23,4 (11/47)	$p_{1 vs 3} = 0,01$ $p_{2+3 vs 1} = 0,01$
Средняя длительность течения, лет M±m	4,0±0,7	3,8±0,5	5,1±1,2	НЗ

\*Примечание: ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; VS: Versus (против); \*Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p > 0,05$ ); \*\* n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Таблица 4 – Локализация волдырей в зависимости от группы ХК

Локализация волдырей	ХСК, % (n/общее n**)	ХИНК, % (n/общее n)	ХСК+ХИНК, % (n/общее n)	Р-значения*
Лицо	6,1 (3/49)	25,7 (9/35)	8,5 (4/47)	$p_{1 vs 2} = 0,02$ $p_{1+3 vs 2} = 0,01$
Туловище	57,1 (28/49)	28,6 (10/35)	53,2 (25/47)	$p_{1 vs 2} = 0,01$ $p_{2 vs 3} = 0,04$ $p_{1+3 vs 2} = 0,009$
Верхние конечности	16,3 (7/49)	31,4 (12/35)	34,0 (16/47)	$p_{1 vs 2} = 0,03$ $p_{1 vs 3} = 0,03$ $p_{2+3 vs 1} = 0,01$
Нижние конечности	22,4 (11/49)	37,1 (13/35)	42,5 (20/47)	$p_{1 vs 3} = 0,04$

\*Примечание: ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; VS: Versus (против); \*Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы ( $p > 0,05$ ); \*\* n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Таблица 5 – Локализация ангиоотеков в зависимости от группы ХК

Локализация ангиоотеков	ХСК, % (n/общее n <sup>**</sup> )	ХИНК, % (n/общее n)	ХСК+ХИНК, % (n/общее n)	Р-значения <sup>*</sup>
Лицо	14,3 (7/49)	5,7 (2/35)	8,5 (4/47)	НЗ
Стопы	10,2 (5/49)	8,6 (3/35)	10,6 (5/47)	НЗ
Кисти	12,2 (6/49)	5,7 (2/35)	8,5 (4/47)	НЗ
Веки	14,3 (7/49)	5,7 (2/35)	12,8 (6/47)	НЗ
Губы	16,3 (8/49)	11,4 (4/35)	14,9 (7/47)	НЗ
Уши	4,1 (2/49)	0	4,2 (2/47)	НЗ

*\*Примечание:* ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; <sup>\*</sup>Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p>0,05$ ); <sup>\*\*</sup>n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания пациентов с ХК

Заболевания	ХСК, % (n/общее n <sup>**</sup> )	ХИНК, % (n/общее n)	ХСК+ХИНК, % (n/общее n)	Р-значения <sup>*</sup>
Аллергический ринит	42,8 (21/49)	20,0 (7/35)	38,2 (18/47)	$p_{1 vs 2} = 0,03$
Атопический дерматит	6,1 (3/49)	22,8 (8/35)	8,5 (4/47)	$p_{1 vs 2} = 0,04$
Узловой зоб	10,2 (5/49)	5,7 (2/35)	6,4 (3/47)	НЗ
Аутоиммунный тиреоидит	12,2 (6/49)	2,8 (1/35)	8,5 (4/47)	НЗ
Бронхиальная астма	8,2 (4/49)	2,8 (1/35)	6,4 (3/47)	НЗ

*\*Примечание:* ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; VS: Versus (против); <sup>\*</sup>Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p>0,05$ ); <sup>\*\*</sup>n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Таблица 7 – Частота встречаемости различных форм ХИНК, как изолированно, так и в сочетании с ХСК

Форма ХИНК	ХИНК, % (n/общее n <sup>**</sup> )	ХСК+ХИНК, % (n/общее n)	Р-значения <sup>*</sup>
Дермографическая	42,9 (15/35)	34,0 (16/47)	НЗ
Холинергическая	34,3 (12/35)	31,9 (15/47)	НЗ
Холодовая	25,7 (9/35)	17,0 (8/47)	НЗ
Замедленная вследствие давления	11,4 (4/35)	31,9 (15/47)	$P = 0,03$
Тепловая	2,9 (1/35)	10,6 (5/47)	НЗ
Наличие более одного вида ХИНК у одного пациента	17,1 (6/35)	25,5 (12/47)	НЗ

*\*Примечание:* ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; <sup>\*</sup>Показаны только статистически значимые различия между двумя группами, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p>0,05$ ); <sup>\*\*</sup>n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Эффективность лечения пациентов с различными формами ХК приведена в Таблице 9. Антигистаминные препараты в стандартных дозах принимали все пациенты с ХК (n=131), при этом наиболее эффективны они были в группе больных изолированной ХИНК (31,4%) по сравнению с больными ХСК и ХСК+ХИНК (10,2% и 8,5%,  $p<0,05$ ). Циклоспорин назначали одному пациенту с ХСК и одному пациенту с сочетанной формой ХСК и ХИНК, однако в обоих случаях он оказался не эффективен. Омализумаб был эффективен у более 90% пациентов как с

изолированной ХСК, так и больных ХСК+ХИНК.

Таблица 8 – Лабораторные показатели (средние значения) пациентов с разными формами ХК

Лабораторные показатели (референсные значения)	ХСК, М±m	ХИНК, М±m	ХСК+ХИНК, М±m	Р-значения*
Эозинофилы (1 - 5 %)	2,2±0,1	1,5±0,1	1,7±0,1	$p_{1 vs 2} = 0,003$ $p_{1 vs 3} = 0,04$ $p_{1+3 vs 2} = 0,03$ $p_{2+3 vs 1} = 0,003$
Базофилы (0 -1 %)	0,4±0,05	0,3±0,03	0,4±0,04	НЗ
СОЭ ж<20мм/час м<15мм/час	10,3±1,1	8,4±0,8	9,3±1,4	НЗ
	6,1±1,2	9,5±1,5	7,5±1,2	НЗ
Общий IgE (< 100 МЕ/мл)	182,9±33,01	266,4±40,51	247,7±37,59	НЗ
СРБ (<5,0 мг/л)	6,76±1,35	2,62±0,38	3,58±0,65	$p_{1 vs 2} = 0,006$ $p_{1 vs 3} = 0,04$ $p_{1+3 vs 2} = 0,03$ $p_{2+3 vs 1} = 0,01$

\*Примечание: ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; СОЭ: скорость оседания эритроцитов; общий IgE: общий иммуноглобулин E; СРБ: С – реактивный белок; VS: Versus (против); М±m: среднее значение ± стандартное отклонение; \*Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p>0,05$ )

Таблица 9 – Эффективность лечения пациентов с различными формами ХК разными группами препаратов

Группы препаратов	Эффективность терапии			Р-значения*
	ХСК, % (n/общее n**)	ХИНК, % (n/общее n)	ХСК+ХИНК,% (n/общее n)	
АГП в стандартных дозах в течение 2-4-х недель	10,2 (5/49)	31,4 (11/35)	8,5 (4/47)	$p_{1 vs 2} = 0,02$ $p_{2 vs 3} = 0,01$
АГП в высоких дозах в течение 4-х недель	18,2 (8/44)	33,3 (8/24)	13,9 (6/43)	НЗ
Омализумаб	94,4 (34/36)	-	91,8 (34/37)	НЗ
Системные ГКС	66,7 (6/9)	66,7 (2/3)	71,4 (5/7)	НЗ

\*Примечание: ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; АГП: антигистаминные препараты; ГКС: глюкокортикостероиды; VS: Versus (против); \*Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо ( $p>0,05$ ); \*\* n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Сравнительный анализ эффективности длительного применения омализумаба в течение 6 – 12 месяцев в дозе 300 мг 1 раз в месяц у пациентов с изолированной хронической спонтанной крапивницей и в сочетании с хронической индуцированной крапивницей по данным шкалы UAS7 представлен на Рисунке 1. После первой инъекции омализумаба значения шкалы UAS7 значительно улучшились и сохранялись на этом уровне на протяжении всех месяцев лечения омализумабом. Статистически значимых различий при сравнении показателей между группами больных ХСК и ХСК+ХИНК не выявлено ( $p>0,05$ ).

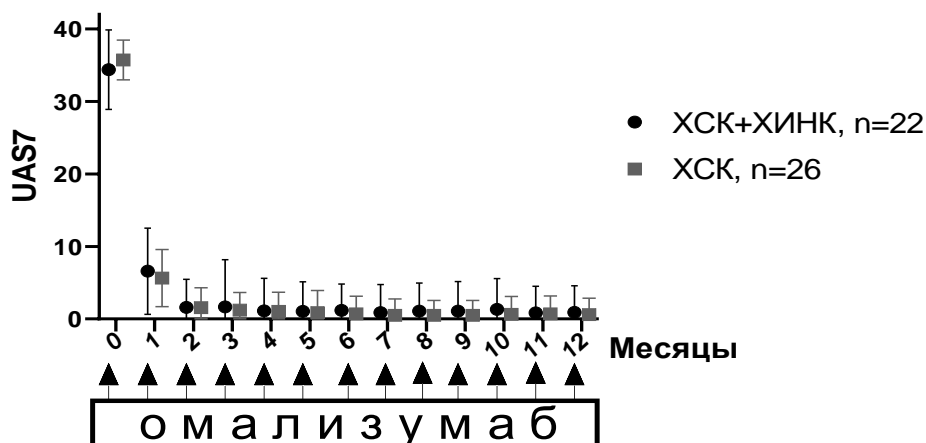


Рисунок 1 – Динамика значений шкалы UAS7 в течение 6 – 12 месяцев лечения омализумабом  
 \*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; n – количество пациентов

### Проспективный этап исследования

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в Таблице 10. Больные ХСК+ХИНК (15 пациентов) имели один или несколько видов сопутствующей ХИНК, а именно крапивница замедленная вследствие давления (73,3%, у 11 из 15), дермографическая (40,0%, у 6 из 15), холинергическая (33,3%, у 5 из 15), тепловая (13,3%, у 2 из 15) и холодовая (13,3%, у 2 из 15), при этом несколько форм ХИНК отмечали у 46,7% больных (у 7 из 15). Средний возраст пациентов группы ХСК и ХСК+ХИНК составил 39 и 43 года, соответственно. В обеих группах преобладали женщины (60-73%). Средняя длительность заболевания в группе ХСК составила  $39,5 \pm 3,2$  лет, а в группе ХСК+ХИНК  $43,1 \pm 4,0$  лет. Ангиоотеки появлялись у 46,7% (ХСК) и 60% (ХСК+ХИНК) пациентов. Антигистаминные препараты у всех пациентов были неэффективны, как в стандартных, так и высоких дозах, в связи с этим был назначен омализумаб в дозе 300 мг 1 раз в 4 недели подкожно.

Мы отметили снижение тяжести крапивницы (UAS7), повышение контроля заболевания (UCT) и качества жизни (DLQI; CU-Q2oL) при сравнении параметров до/ через 4 недели после первого введения омализумаба и сохранение положительной динамики значений шкал и результатов провокационных тестов на протяжении всех 6-12 месяцев лечения как в группе больных ХСК (Таблица 11, Таблица 13, Рисунок 2, Рисунок 3), так и в группе больных ХСК+ХИНК (Таблица 12, Таблица 14, Рисунок 2, Рисунок 3). Побочных эффектов за весь период наблюдения во время лечения не отмечалось. Мы наблюдали увеличение уровня общего IgE через месяц после введения омализумаба по сравнению с базовыми значениями, как в группе ХСК ( $p < 0,05$ ), так и ХСК+ХИНК ( $p < 0,05$ ) (Таблица 13, Таблица 14), остальные результаты анализов до лечения и через месяц не имеют статистически значимых различий.

Таблица 10 – Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Параметры	ХСК	ХСК +ХИНК	Р-значения * (F-тест)
Пациенты женского пола, % (n/общее n**)	60,0 (9/15)	73,3 (11/15)	НЗ
Пациенты мужского пола, % (n/общее n)	40,0 (6/15)	26,7 (4/15)	НЗ
Возраст, лет M±m (Интервал)	39,5 ± 3,2 (18-62)	43,1 ± 4,0 (26-72)	НЗ
Частота наличия ангиоотеков, % (n/общее n)	46,7 (7/15)	60 (9/15)	НЗ
Средняя длительность течения, лет M±m	2,9±1,4	1,8±0,9	НЗ

\*Примечание: ХСК: Хроническая спонтанная крапивница; ХИНК: Хроническая индуцированная крапивница; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; \* Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо (p>0,05); \*\* n/общее n – количество пациентов/общее количество пациентов

Таблица 11 – Эффективность омализумаба у пациентов с ХСК (средние значения, n=15)

Параметры	До лечения (n=15)	Через 4 недели после лечения (n=15)	р-значения
UCT, M±m	7,6±0,3	12,7±0,5	p=0,003
DLQI, M±m	16,1±0,8	5,1±1,2	p=0,003
CU-Q2oL, M±m	53,8±2,0	74,3±3,3	p=0,003
HADS тревога, M±m	8,1±0,4	7,4±0,4	НЗ
HADS депрессия, M±m	8,0±0,2	7,5±0,2	НЗ
UAS7, M±m	29,8±1,7	4,6±1,8	p=0,003

\*Примечание: UCT: Тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; HADS: Госпитальная шкала тревоги и депрессии; UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; n: количество пациентов; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; \* Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо (p>0,05)

Таблица 12 – Эффективность омализумаба у пациентов с сочетанием ХСК и ХИНК (средние значения, n=15)

Параметры	До лечения (n=15)	Через 4 недели после лечения (n=15)	р-значения
UCT, M±m	8,3±0,5	12,5±0,6	p = 0,005
DLQI, M±m	16,1±0,9	6,5±1,4	p = 0,003
CU-Q2oL, M±m	50,2±1,7	72,4±3,2	p = 0,003
HADS тревога, M±m	8,1±0,6	7,1±0,4	НЗ
HADS депрессия, M±m	7,9±0,2	7,5±0,3	НЗ
UAS7, M±m	34,7±1,8	8,3±2,1	p = 0,005

\*Примечание: UCT: Тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; HADS: Госпитальная шкала тревоги и депрессии; UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; n: количество пациентов; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; \* Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо (p>0,05)



Таблица 13 – Эффективность омализумаба у пациентов с ХСК (данные по отдельным больным, n=15)

№	Пол	Возраст	До лечения / через 4 недели после введения омализумаба						Об. IgE (МЕ/мл)	Ответ	Скорость ответа
			UAS 7	UCT	DLQI	CU-Q2oL	HADS Т. HADS Д.				
1	Ж	40	28/2	8/13	14/5	56/82	9/7 8/7	89/114	Полный	Быстро	
2	М	53	21/0	9/16	13/2	64/87	6/6 7/7	335/588	Полный	Быстро	
3	М	45	30/2	7/12	17/3	52/70	8/8 9/8	1127/1746	Полный	Быстро	
4	Ж	58	27/9	7/10	19/8	45/60	7/7 7/6	20/32	Частичный	Быстро	
5	Ж	39	23/2	8/14	15/4	60/82	7/6 8/7	13/65	Полный	Быстро	
6	Ж	19	20/2	9/13	16/8	50/63	9/8 8/8	83/156	Полный	Медленно	
7	М	62	35/28	6/8	22/20	42/44	12/11 10/10	6/4	Нет ответа	Нет ответа	
8	Ж	35	28/7	8/12	13/4	65/83	8/8 9/8	20/51	Частичный	Медленно	
9	Ж	29	22/2	7/13	17/6	54/72	7/7 7/6	76/168	Полный	Медленно	
10	Ж	33	37/1	5/12	14/4	45/87	8/8 8/8	211/544	Полный	Быстро	
11	Ж	46	35/2	8/14	18/2	55/76	6/5 7/7	127/556	Полный	Быстро	
12	М	32	29/0	9/12	15/0	62/89	9/6 8/7	189/524	Полный	Быстро	
13	М	41	38/5	7/13	22/4	44/61	7/7 8/8	164/332	Полный	Медленно	
14	Ж	43	40/7	7/15	12/5	51/73	10/9 8/8	112/318	Полный	Медленно	
15	М	18	34/0	9/14	14/2	63/85	8/8 8/7	248/364	Полный	Быстро	

\*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; UCT: тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; HADS: Госпитальная шкала тревоги и депрессии; Ж – женский пол; М – мужской пол; Об. IgE: общий иммуноглобулин Е

Таблица 14 – Эффективность омализумаба у пациентов с сочетанием ХСК и ХИНК (данные по отдельным больным, n=15)

№	Пол	Возраст	До лечения / через 4 недели после введения омализумаба							Скорость ответа ХСК	
			UAS 7	УСТ	DLQI	CU-Q2oL	HADS Т. HADS Д.	Об. IgE (МЕ/мл)	Ответ		ПТ
1	Ж	27	42/10	11/12	15/4	51/70	15/11 8/8	50/195	Ч	Часть ХИНК +/-	Быстро
2	М	70	21/8	10/12	16/4	61/85	8/7 7/6	53/241	Ч	ХИНК +/-	Быстро
3	Ж	54	35/35	5/5	25/24	41/42	8/7 9/9	4/27	Н	ХИНК -/-	Нет ответа
4	М	27	42/2	8/13	18/2	54/82	8/6 9/9	86/353	П	ХИНК +/-	Быстро
5	Ж	72	42/5	10/15	18/4	57/82	10/8 7/5	60/109	Ч	Все ХИНК +/-	Быстро
6	Ж	26	35/15	7/13	14/11	48/60	7/6 8/8	51/190	Ч	Все ХИНК +/-	Быстро
7	Ж	31	28/7	10/12	13/8	54/66	7/7 7/7	8/54	Ч	Все ХИНК +/-	Быстро
8	М	26	21/9	11/15	12/8	52/69	5/5 8/8	15/87	Ч	Часть ХИНК +/-	Медленно
9	Ж	45	35/8	9/12	16/9	46/61	7/6 8/6	30/90	Ч	Все ХИНК +/-	Быстро
10	Ж	35	39/2	7/13	14/5	50/79	8/8 8/8	163/489	П	ХИНК +/-	Быстро
11	Ж	44	35/3	8/12	12/2	43/86	6/5 7/7	102/412	П	ХИНК +/-	Быстро
12	Ж	39	40/8	8/15	19/4	39/65	11/9 10/10	18/19	Ч	ХИНК +/-	Медленно
13	Ж	40	37/6	5/12	21/5	54/72	8/8 8/8	117/124	П	ХИНК +/-	Медленно
14	М	58	41/0	7/14	15/2	45/88	7/6 7/7	481/615	П	ХИНК +/-	Быстро
15	Ж	52	28/7	9/12	14/6	58/79	7/7 7/7	96/183	Ч	Часть ХИНК +/-	Медленно

\*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; УСТ: Тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; HADS: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Т. – тревога; Д. – депрессия); ПТ: провокационный тест; Ж – женский пол; М – мужской пол; +/- : положительный провокационный тест/ отрицательный провокационный тест; Об. IgE: общий иммуноглобулин Е; П: полный ответ; Ч: частичный ответ; Н: нет ответа

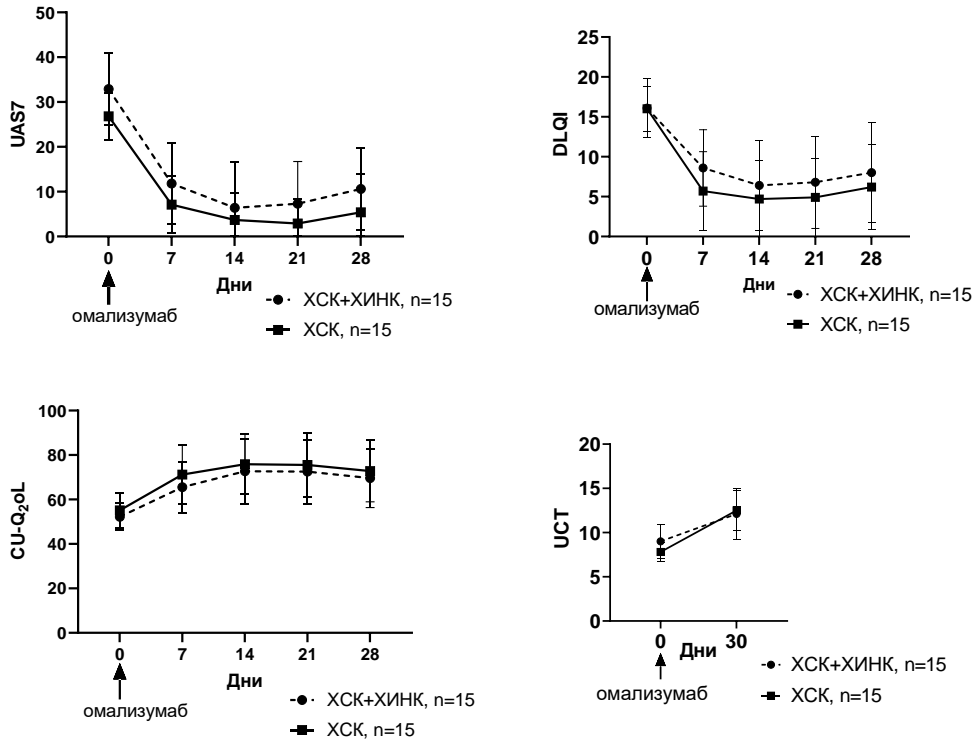


Рисунок 2 – Динамика средних значений шкал UAS, DLQI, CU-Q<sub>2</sub>oL, UCT в течение 4 недель после первого введения омализумаба. \*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; UCT: Тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q<sub>2</sub>oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; n – количество пациентов

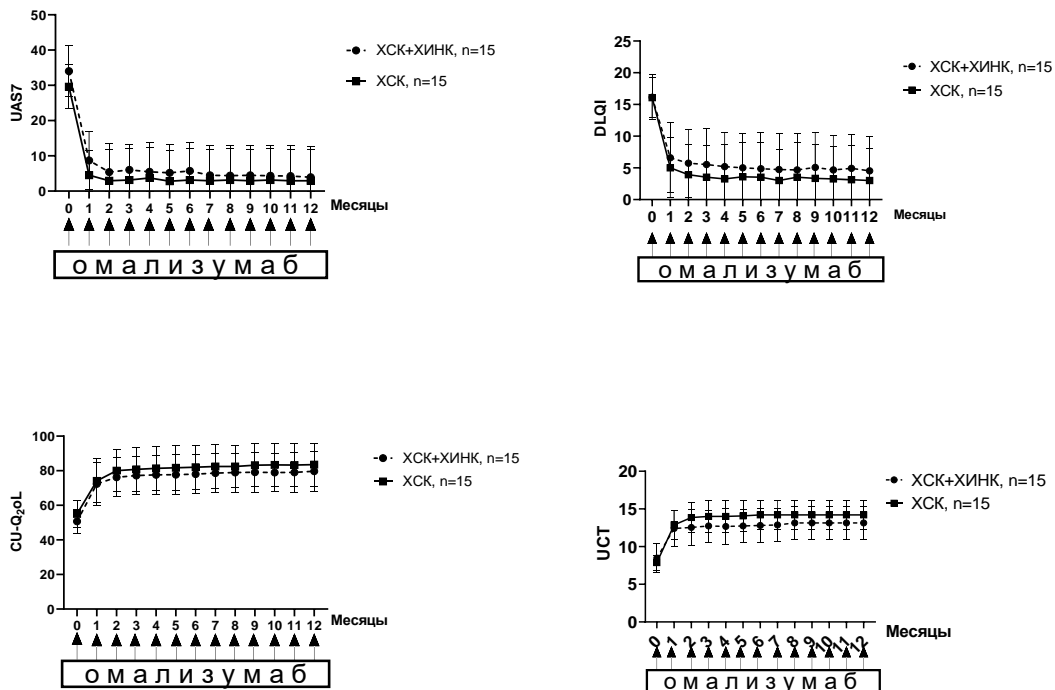


Рисунок 3 – Динамика значений шкал UAS7, UCT, DLQI, CU-Q<sub>2</sub>oL в течение 6-12 месяцев лечения омализумабом 300 мг 1 раз в месяц. \*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; UCT: Тест по контролю над крапивницей; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q<sub>2</sub>oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей

Мы отметили усиление тяжести крапивницы (UAS7), а также снижение контроля заболевания (UCT) и ухудшение качества жизни (DLQI; CU-Q2oL) при сравнении параметров во время лечения и через 2 месяца после последнего введения омализумаба (Таблица 15). В частности, из 17 пациентов (57 %) с полным ответом на омализумаб симптомы крапивницы появились снова у 15 (88 %) в течение 2-х месяцев после отмены препарата. У 2 пациентов (12 %) наблюдалась ремиссия крапивницы, несмотря на отмену лечения, что может быть связано со спонтанной ремиссией заболевания. Мы не отметили значимых изменений в отношении шкалы HADS при сравнении параметров во время лечения и через 2 месяца после последнего введения омализумаба.

Таблица 15 – Динамика значений шкал до лечения, во время лечения и после отмены омализумаба у пациентов с сочетанием ХСК и ХИНК и у пациентов с ХСК

Шкалы M±m	ХСК+ХИНК, n*=15				ХСК, n=15			
	До лечения	После последней инъекции			До лечения	После последней инъекции		
		Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 2 месяца		Через 1 неделю	Через 1 месяц	Через 2 месяца
UAS 7	34,7±1,8	11,8±2,9	10,6±2,9	29,6±2,4	29,8±1,7	7,1±1,9	5,4±2,6	23,6±1,8
DLQI	16,1±0,9	8,6±1,5	8±1,9	15,2±1,3	16,1±0,8	5,7±1,6	6,2±1,6	15,1±1,0
CU- Q2oL	50,2±1,7	65,5±3,6	69,6±4,1	54,4±2,0	53,8±2,0	71,2±4,2	72,8±4,3	55,5±2,7
UCT	8,3±0,5	-	12,1±0,9	9,5±0,7	7,6±0,3	-	12,5±0,7	8,7±0,6

\*Примечание: UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; UCT: Тест по контролю над крапивницей; M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; n – количество пациентов

Пациенты с быстрым ответом на омализумаб имели более высокие базовые (до лечения) уровни общего IgE, чем пациенты с медленным ответом/без ответа как при сравнении больных проспективной когорты (181,2±59,5 против 77,8±17,2/ 5,0±1,0 МЕ/мл, Таблица 16), так и больных проспективной и ретроспективной когорт (251,7±32,2 против 32,5±8,5/26,2±15,6, Рисунок 4). Подобно этому, больные с полным ответом на омализумаб также имели более высокие базовые уровни общего IgE, чем пациенты с частичным ответом/без ответа в проспективной когорте (229,0±62,8 против 38,3±7,9/ 5,0±1,0 МЕ/мл, Таблица 17), также в объединенной когорте (273,3±34,5 против 43,1±14,5/26,2±15,6, Рисунок 4).

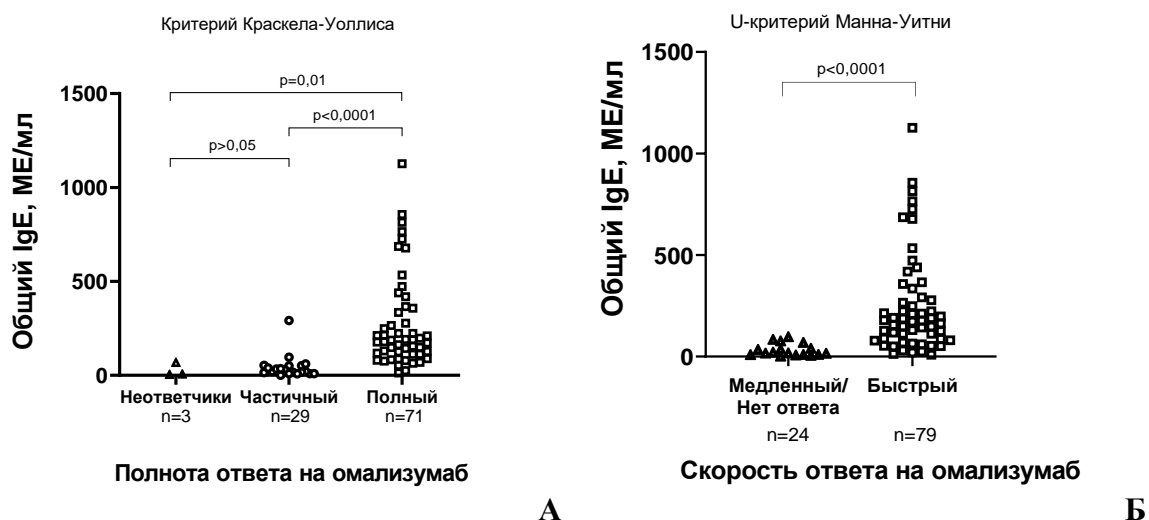


Рисунок 4 – Зависимость полноты (А) и скорости (Б) ответа на лечение омализумабом от базовых значений общего IgE в объединенной группе больных проспективной и ретроспективной частей исследования

Таблица 16 – Показатели заболевания в зависимости от скорости ответа на терапию омализумабом в общей группе больных ХК (ХСК и ХСК+ХИНК)

Параметры		Быстрый ответ (n*=19)	Медленный ответ (n=9)	Нет ответа (n=2)	р-значение**
Общий IgE до лечения, M±m		181,2±59,5	77,8±17,2	5,0±1,0	p <sub>1 vs 3</sub> = 0,01 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,003
СРБ до лечения, M±m		2,9±1,1	6,8±5,2	11,6±10,9	НЗ
Д-димер до лечения, M±m		405,1±166,6	213,0±127,9	166,5±102,5	НЗ
ЭКБ до лечения, M±m		24,6±3,6	16,9±4,2	25,0±12,5	НЗ
СОЭ до лечения, M±m		11,8±3,2	7,2±2,3	6,0±1,4	НЗ
Эозинфилы до лечения, M±m		1,8±0,3	1,3±0,7	0,8±0,4	НЗ
Фибриноген до лечения, M±m		2,9±0,2	2,8±0,3	3,3±1,1	НЗ
UAS7, M±m	до лечения	32,8±1,6	30,4±2,8	35±0	НЗ p <sub>1 vs 3</sub> = 0,000001 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,0001
	после лечения	4,1±0,9	5,9±0,8	31,5±3,5	
DLQI, M±m	до лечения	15,3±0,4	16,2±1,3	23,5±1,5	p <sub>1 vs 2</sub> = 0,00005 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,01 p <sub>1 vs 3</sub> < 0,0001 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,00004
	после лечения	4,3±0,6	5,6±0,5	22,0±2,0	
CU-Q2oL, M±m	до лечения	53,2±1,5	51,9±2,5	41,5±0,5	p <sub>1 vs 3</sub> = 0,000001 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,003 p <sub>1 vs 2</sub> = 0,04 p <sub>1 vs 3</sub> < 0,0001 p <sub>2 vs 3</sub> = 0,000005
	после лечения	77,7±2,3	70,8±2,4	43±1,0	

\*Примечание: Общий IgE: Общий иммуноглобулин E; UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; VS: Versus (против); M±m: среднее значение ± стандартное отклонение; n – количество пациентов; \*\*Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо (p>0,05).

Таблица 17 – Показатели заболевания в зависимости от полноты ответа на терапию омализумабом в общей группе больных ХК проспективной части исследования (ХСК и ХСК+ХИНК)

Параметры, М±m	Полный ответ(n*=17)	Частичный ответ(n=11)	Нет ответа (n=2)	p-значение**	
Общий IgE до лечения, М±m	229,0±62,8	38,3±7,9	5,0±1,0	p <sub>1 vs2</sub> = 0,005 p <sub>1 vs3</sub> = 0,003 p <sub>2 vs3</sub> = 0,002	
СРБ до лечения, М±m	3,9±1,6	3,9±2,6	11,6±10,9	НЗ	
Д-димер до лечения, М±m	131,8±35,6	527,7±211,8	166,5±102,5	НЗ	
ЭКБ до лечения, М±m	20,1±5,9	24,4±2,7	25,0±12,5	НЗ	
СОЭ до лечения, М±m	6,1±1,2	14,0±3,9	6,0±1,4	НЗ	
Эозинфилы до лечения, М±m	1,5±0,3	1,7±0,5	0,8±0,4	НЗ	
Фибриноген до лечения, М±m	2,7±0,2	3,1±0,2	3,3±1,1	НЗ	
UAS7, М±m	до лечения	32,4±1,8	31,5±2,3	35,0±0	НЗ
	после лечения	2,2±0,5	8,4±0,7	31,5±3,5	p <sub>1 vs2</sub> < 0,0001 p <sub>1 vs3</sub> < 0,0001 p <sub>2 vs3</sub> = 0,0001
DLQI, М±m	до лечения	15,7±0,7	15,4±0,7	23,5±1,5	p <sub>1 vs3</sub> = 0,0002 p <sub>2 vs3</sub> = 0,001
	после лечения	3,6±0,5	6,4±0,8	22,0±2,0	p <sub>1 vs2</sub> = 0,01 p <sub>1 vs3</sub> < 0,0001 p <sub>2 vs3</sub> = 0,00003
CU-Q2oL, М±m	до лечения	53,1±1,6	52,4±2,3	41,5±0,5	p <sub>1 vs3</sub> = 0,000003 p <sub>2 vs3</sub> = 0,001
	после лечения	78,5±2,1	70,9±2,9	43±1,0	p <sub>1 vs3</sub> = 0,04 p <sub>1 vs3</sub> < 0,0001 p <sub>2 vs3</sub> = 0,000004

\*Примечание: Общий IgE: Общий иммуноглобулин E; UAS7: Шкала для оценки тяжести крапивницы за 7 дней; DLQI: Дерматологический индекс качества жизни; CU-Q2oL: Опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей; VS: Versus (против); М±m: среднее значение ± стандартное отклонение; \* n – количество пациентов; \*\* Показаны только статистически значимые различия, другие сравнения статистически не значимы. НЗ: статистически не значимо (p>0,05)



Рисунок 5 – Клинические примеры пациентов с ХК с достигнутой полной ремиссией

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая индуцированная крапивница характеризуется более молодым возрастом больных по сравнению с хронической спонтанной крапивницей и сочетанием спонтанной и индуцированной крапивниц ( $29,8 \pm 1,5$  против  $44,4 \pm 2,6$  против  $42,7 \pm 2,3$  лет  $p < 0,0001$ ). Больные хронической спонтанной крапивницей чаще имеют ангиоотеки, ( $46,9$  % против  $25,7$  % против  $23,4$  %,  $p < 0,05$ ), и более высокие значения С-реактивного белка ( $6,76 \pm 1,35$  против  $2,62 \pm 0,38$  против  $3,58 \pm 0,65$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с другими группами. Крапивница, замедленная вследствие давления, чаще встречается в сочетании с ХСК, чем изолированно ( $31,9$  % против  $11,4$  %,  $p = 0,03$ ).
2. Омализумаб эффективен у  $>90\%$  пациентов с хронической спонтанной крапивницей, равно как и при сочетании хронической спонтанной крапивницы и хронической индуцированной крапивницы, в том числе с несколькими видами хронической индуцированной крапивницы, приводя к снижению активности хронической крапивницы, повышению качества жизни и контролю над болезнью (все  $p < 0,05$ ).
3. Применение омализумаба позволяет контролировать симптомы хронической спонтанной и индуцированной крапивниц даже при длительном (более 6 месяцев) применении. Рецидив симптомов заболевания возникает у большинства пациентов в течение 2-х месяцев после прекращения лечения омализумабом.
4. Пациенты с полным ответом и пациенты с быстрым ответом на омализумаб имеют более высокие базовые (до лечения) уровни общего IgE по сравнению с больными с частичным ответом/без ответа ( $229,0 \pm 62,8$  против  $38,3 \pm 7,9 / 5,0 \pm 1,0$  МЕ/мл и  $273,3 \pm 34,5$  против  $43,1 \pm 14,5 / 26,2 \pm 15,6$ ) и медленным ответом, соответственно ( $181,2 \pm 59,5$  против  $77,8 \pm 17,2 / 5,0 \pm 1,0$  МЕ/мл и  $251,7 \pm 32,2$  против  $32,5 \pm 8,5 / 26,2 \pm 15,6$ ), что является маркером эффективности омализумаба.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с сочетанной формой хронической спонтанной и индуцированной крапивниц, устойчивым к антигистаминной терапии, рекомендовано применение препарата омализумаб в дозе 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели в течение не менее 6 месяцев лечения.
2. Для контроля эффективности терапии у пациентов с хронической крапивницей рекомендуются использовать специализированные опросники по активности болезни (UAS), качеству жизни (CU-Q2OL) и контролю над болезнью (UCT) до и после лечения омализумабом.
3. Оценка уровня общего IgE в сыворотке крови до лечения может помочь в прогнозировании полного и/или быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с хронической спонтанной крапивницей с или без сочетания с индуцированной крапивницей.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Скандер Д.М.**, Алленова А.С., Колхир П.В. Хроническая индуцированная крапивница: алгоритм лечения // **Лечащий врач** – 2018. – № 7. – С. 68-71.
2. **Skander D.**, Allenova A., Gribaleva E., Kolkhir P. Efficacy of omalizumab in a patient with chronic spontaneous urticaria and multiple forms of inducible urticaria // *Allergy* – 2019. – TP086.
3. **Скандер Д.М.**, Алленова А.С., Колхир П.В. Омализумаб в лечении хронической индуцированной крапивницы // Сборник тезисов Рахмановские чтения – 2019.
4. **Скандер Д.М.**, Алленова А.С., Самсонян М.Л., Колхир П.В. Эффективность омализумаба у больных хронической спонтанной крапивницей в сочетании с несколькими формами индуцированной крапивницы // **Медицинский алфавит** – 2019. – № 21. – Т.2. – С. 5-8.
5. Переверзина Н.О., Грибалева Е.О., Алленова А.С., **Скандер Д.М.**, Колхир П.В. Потенциальные маркеры ответа на лечение у больных хронической спонтанной крапивницей // **Лечащий Врач** – 2020. – № 11. – Т. 23. – С. 27-30.
6. **Skander D.**, Allenova A., Maurer M., Kolkhir P. Omalizumab is effective in patients with chronic spontaneous urticaria plus multiple chronic inducible urticaria // **European Annals of Allergy and Clinical Immunology** – 2021. – № 53. – Vol. 2. – pp. 91-93. [Scopus]
7. Pereverzina N., Allenova A., Gribaleva E., Munblit D., **Skander D.**, Kolkhir P. Restrictions related to COVID-19 can negatively affect Russian patients with chronic spontaneous urticaria // **European Annals of Allergy and Clinical Immunology** – 2021. – Online ahead of print. [PubMed]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ХК – хроническая крапивница  
 ХСК – хроническая спонтанная крапивница  
 ХИНК – хроническая индуцированная крапивница  
 ХСК+ХИНК – сочетанная форма хронической спонтанной и индуцированной крапивниц  
 DLQI – дерматологический индекс качества жизни  
 CU – Q2oL– опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей  
 УСТ – тест по контролю над крапивницей  
 HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии  
 UAS – шкала для оценки активности крапивницы  
 EAACI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии Астме  
 ARAACI – Азиатско-Тихоокеанской ассоциации Аллергии, Астмы и Клинической Иммунологии  
 WAO – Всемирная организация по аллергии  
 EDF/EuroGuiDerm – Европейский Дерматологический Форум  
 GA<sup>2</sup>LEN – Глобальная сеть по Аллергии и Астме  
 ЭКБ – эозинофильный катионный белок  
 СРБ – С-реактивный белок  
 Общий IgE – общий иммуноглобулин Е  
 АГП – антигистаминные препараты