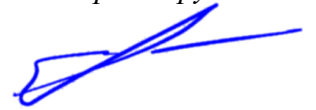


На правах рукописи



Головинов Андрей Иванович

**Комбинированная терапия хронической идиопатической крапивницы
с учетом особенностей этиопатогенеза**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сорокина Екатерина Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного образования и профессионального развития, кафедра кожных болезней и косметологии, профессор кафедры

Ольховская Кира Брониславовна – кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» декабря 2025 года 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: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре аллергических заболеваний крапивница является одной из сложнейших проблем дерматологии и аллергологии. Распространённость крапивницы, упорное течение и низкая эффективность лечебных мероприятий обуславливают социальную значимость патологии [Колхир П.В., 2012; Смулевич А.Б., 2019; Allen P. Kaplan, 2020;]. Превалирование в клинической картине заболевания выраженного зуда и сопутствующего ему нарушения сна приводят к значительному снижению качества жизни больных [Денисова А.Р., и соавт., 2023; O'Donnell V.F., 2014; Johal K. J., 2020]. Популяционные данные по заболеваемости крапивницей варьируют от 2,1 до 20% [Баранов А.А. и соавт., 2023; Saini S.S., 2014; Bansal C.J., 2019; Folci M., 2021]. Примерно у 30% пациентов острая крапивница приобретает хроническое рецидивирующее течение [Хаитов Р.М., 2009; Zuberbier T., 2014; Moolani Y., 2016; Kayiran M.A., 2019]. В последние десятилетия отмечается рост распространенности хронических форм крапивницы [Zuberbier T., et al., 2014; Schaefer P., 2017; Bracken S.J., 2019; Bernstein J, 2022], которые в общей популяции составляют от 0,1 до 3% [Rojo-Gutierrez, M. I. et al., 2025].

Этиопатогенез крапивницы носит мультифакториальный характер. Дегрануляцию тучных клеток чаще всего инициируют аллергены, участвующие в IgE-опосредованных реакциях [Sauer M., 2021]. Однако, в патогенезе крапивниц значению IgE-опосредованной гиперчувствительности отводится незначительная роль, учитывая низкую частоту встречаемости аллергических крапивниц среди хронических форм - 4-7% [Westby E.P., 2018]. Хроническая крапивница может вызываться физическими факторами, бактериальными и вирусными инфекциями [Bansal C.J., 2019], часто крапивница связана с аутоиммунными механизмами [Kim Z., 2016; Bracken S.J., 2019; Kolkhir P.V., 2018; Bansal C.J., 2019]. Идиопатическая крапивница наблюдается у 35-80% больных с хроническим течением заболевания. [Schaefer P., 2017]. До настоящего времени остаются неясными механизмы активации тучных клеток под действием инфекционных агентов. Источником бактериальной сенсibilизации чаще являются воспалительные очаги придаточных пазух носа, мочевыводящей системы, полости рта, колонизация *Helicobacter pylori* [Gu H., et al., 2015; Watanabe J., 2021;]. Данные свидетельствуют о высокой степени носительства *Staphylococcus aureus* в виде назального инфицирования пациентов с хронической крапивницей, а также о наличии IgE антител к SEA, SEB, и TSST [Altrichter S., 2018]. Имеются данные о роли вирусов в возникновении и развитии хронической крапивницы [Mareri A., 2013; Kasperska-Zajac A., 2018; Kaplan A.P., 2020]. Патогенетические механизмы, в которых инфекционные агенты могут индуцировать развитие крапивницы, пока не до конца понятны, однако, в формировании аутореактивности их ведущая роль неоспорима. Наличие хронической инфекции способствует изменению иммунологической реактивности, что

в свою очередь создает благоприятные условия для развития реакций гиперчувствительности [Saini S.S.,2014; Wu Cheng-Han, 2015; Johal K.J.,2020].

Хроническая крапивница чаще всего вызвана дисбалансом между цитокинами и подгруппами Т-лимфоцитов [Eggel A. et al., 2024; Trier A.M., et al., 2024]. Интерлейкины играют важную роль при рецидивах [Feng H., 2019; Salao K. et al., 2020]. Сигнальный путь JAK/STAT имеет решающее значение в аллергическом воспалении после активации предшествующими воспалительными факторами, включая факторы роста и интерлейкины [Feng H., 2020; Xue C. et al., 2023]. Динамический дисбаланс Th1/Th2 клеток тесно связан с патогенезом крапивницы, существует взаимосвязь между динамическим дисбалансом Th17/Treg клеток в CD4+T клеточных субпопуляциях лимфоцитов [Wang Y., 2019; Yu Q., 2020].

На современном этапе хроническая крапивница характеризуется торпидностью к проводимой терапии [Лыкина Т.С., 2005; Мерц Е.С., 2006; Колхир П.В., 2014; Spoerl D., 2014; Francés L., et al., 2014]. Только около 60% пациентов с ХК отвечают на четырехкратное увеличение дозы антигистаминных препаратов [Guillen-Aguinaga S. et al., 2016], остальным требуются другие методы терапии, такие как циклоспорин, омализумаб или короткий курс системных кортикостероидов [Олисова О.Ю., 2023].

Частая ассоциация хронической идиопатической крапивницы с очаги хронической инфекции требует проведения соответствующего диагностического поиска и лечения сопутствующей инфекционной патологии у пациентов [Kolkhir P., 2015; Bansal C.J., 2019]. Применение препаратов на основе микробных антигенов продемонстрировало свою высокую эффективность при других хронических дерматозах и аллергических заболеваниях, что и явилось обоснованием для проведения настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

Изменения иммунологической реактивности создают благоприятные условия для развития реакций гиперчувствительности. При этом несмотря на то, что инфекционные агенты являются важными триггерными факторами в развитии хронической крапивницы, комплексное исследование взаимодействия триггерных факторов при дерматозе с компонентами врожденного и адаптивного иммунитета до сих пор не проводилось, а данных о механизмах регуляции врожденного и адаптивного иммунитета при данной патологии недостаточно. Среди большого числа иммуномодулирующих препаратов особое место занимают бактериальные препараты, создающие защиту от условно-патогенных бактерий, являющихся пусковым фактором при многих проявлениях аллергопатологии [110]. Иммунокорректирующие свойства данной группы препаратов уже показали эффективность при аллергопатологии, а также при хронических воспалительных заболеваниях [18,29].

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Оптимизация патогенетического лечения хронической идиопатической крапивницы с учетом выявленных триггерных факторов и функционирования врожденного и адаптивного иммунитета.

Задачи:

1. Изучить особенности течения хронической идиопатической крапивницы на современном этапе.
2. Определить частоту выявления бактериальной и вирусных агентов и их этиопатогенетическое значение при хронической идиопатической крапивнице.
3. Выявить характер иммунологических нарушений у больных хронической идиопатической крапивницей и оценить их динамику на фоне применения комбинированной терапии.
4. Провести оценку терапевтического эффекта и динамики иммунологических показателей при использовании комбинированной терапии с применением препарата на основе микробных антигенов у больных хронической идиопатической крапивницей.

Научная новизна

Проведено комплексное клиничко-иммунологическое изучение хронической идиопатической крапивницы. В ходе исследования определены в роли предрасполагающих факторов хронические воспалительные заболевания ЛОР органов и ОРВИ, показаны признаки реактивации вирусов в период рецидива и высокая степень колонизации разными видами микроорганизмов.

Выявлены иммунологические нарушения у больных хронической идиопатической крапивницей и определена их диагностическая значимость, а также определены характерные иммунологические особенности в зависимости от сопутствующей патологии. Впервые изучены уровни экспрессии Toll-подобных рецепторов на клетках крови у больных хронической спонтанной крапивницей и выявлен дисбаланс в цитокиновом статусе иммунологических показателей и качества жизни больных.

Впервые у больных хронической идиопатической крапивницей показана клиничко-иммунологическая эффективность комбинированной терапии с применением бактериальной поликомпонентной вакцины из микробных антигенов, что способствует достоверному снижению числа рецидивов в 4,5 раза и снижению степени активности заболевания в 2,5 раза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований больных хронической идиопатической крапивницей, выявившие нарушения в системе иммунитета, позволили разработать

патогенетически обоснованный подход к совершенствованию терапии. Показана клиническая значимость выявленных нарушений в системе показателей врожденного и адаптивного иммунитета у больных.

Патогенетически обосновано применение комбинированного метода терапии больных хронической идиопатической крапивницей с применением бактериальной поликомпонентной вакцины и показана высокая клиническая эффективность предложенного метода, позволяющая достичь лечебного эффекта у 72,94% больных, в том числе стойкой клинической ремиссии у 37,64% больных.

Методология и методы исследования

Методологической основой данного исследования являлись работы в области изучения триггерных факторов и иммуногенеза хронической крапивницы, врожденного и адаптивного иммунитета при данной патологии, клинической эффективности комбинированной терапии с применением препаратов на основе микробных антигенов и влияния терапии на триггерные факторы и динамику иммунологических показателей. В работе использовались клинические, вирусологические, бактериологические, аллергологические и иммунологические методы. Для написания данной диссертационной работы применялись общенаучные методы исследования, а именно: общелогические – синтез, анализ, аналогия, индукция; теоретические – гипотетический и исторический методы; эмпирический метод – эксперимент, измерение, описание. Данные количественного исследования выражены в цифрах, таблицах и графиках, приводимых для доказательства заявленных гипотез. В рамках исследования использовались опросы, эксперименты, наблюдение, измерение, метод аналогии.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлены клинические особенности ХИК. Рецидивирующее течение с частыми и длительными рецидивами наблюдалось у 117-х (64,29%) пациентов и оказывало негативное влияние на их качество жизни.

2. Выявлены предрасполагающие и триггерные факторы при ХИК. Наиболее часто в анамнезе встречались хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов – 26,37%/48 больных и ОРВИ – 28,02%/51 больных, что необходимо учитывать в тактике ведения больных с данной патологией.

3. У больных ХИК выявлена персистенция и признаки реактивации вирусов ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВГЧ-7 типа, аденовируса в период рецидива, а также высокая степень колонизации разными видами микроорганизмов *Enterobacteriaceae* spp., *S. Aureus*, *Streptococcus* spp., *Esherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *H. Pylori*, *Candida*.

4. Развитие хронической идиопатической крапивницы сопровождается дисбалансом в цитокиновом статусе, характеризующимся повышенной продукцией провоспалительного IL-1 β и

противовоспалительных IL-4 и IL-5; снижением содержания лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+ на фоне повышения экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов (CD25+) и индукторного фактора апоптоза CD95+ на лимфоцитах. Выявлены особенности экспрессии Toll-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови в зависимости от характера течения заболевания и сопутствующей патологии. Для хронической идиопатической крапивницы на фоне вирусно-бактериальной патологии характерны низкие уровни экспрессии TLR3 (в 14 раз по сравнению с здоровыми).

5. Доказана высокая клинико-иммунологическая эффективность комбинированного метода терапии больных хронической спонтанной крапивницей с использованием бактериальной поликомпонентной вакцины из антигенов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*, что приводит к длительной клинической ремиссии с коррекцией иммунологических нарушений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология по пунктам 3, 4, 5 направлений исследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации) (протокол № 6 от 25 февраля 2025 года).

Материалы диссертации доложены на IV Московском Форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», 15-17 октября 2014, Москва; на VIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – 18-20 марта 2015, на XXXIII Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: От дерматологии А.И. Пospelова до наших дней – 170 лет», Москва, 29 января 2016г, на XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов, Москва, 7 – 10 сентября 2021 года, на 14 Всероссийском Форуме Национального альянса дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Дерматовенерология и косметология: Синтез Науки и Практики», Москва, 15-16 октября 2024 г.

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, определении цели и задач исследования, клиническом обследовании и исследовании иммунного статуса пациентов, проведение терапии и наблюдение за пациентами в ходе терапии и в ближайшие и отдаленные сроки после терапии, анализе данных, в том числе и в статистической обработке результатов, в интерпретации и визуализации полученных данных, а

также в формулировании выводов и практических рекомендаций. Подготовка публикаций по проведенной работе, апробация результатов исследования, написание и оформление данной рукописи выполнены автором самостоятельно.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе: 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 - иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 124 страницах компьютерного текста, состоит из введения; основной части, заключения; списка сокращений и условных обозначений; списка литературы, включающий 231 наименования, в том числе 179 – на иностранном языке и 1 приложения. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 7 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное обследование было проведено на базе филиала № 2 ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ г. Солнечногорск-7, филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России, консультативно-диагностического отделения ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова, за период с 2013 по 2015-2017 гг. Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммунологических методов исследования и лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова. **Контингент больных, включенных в исследование:** 182 больных хронической идиопатической крапивницей (ХИК) в возрасте от 18 до 65 лет. Группу контроля в ходе исследования составили 15 здоровых доноров (7 мужчин и 8 женщин в возрасте от 18 до 60 лет).

Исследование состояло из трех этапов, представленных на Рисунке 1.

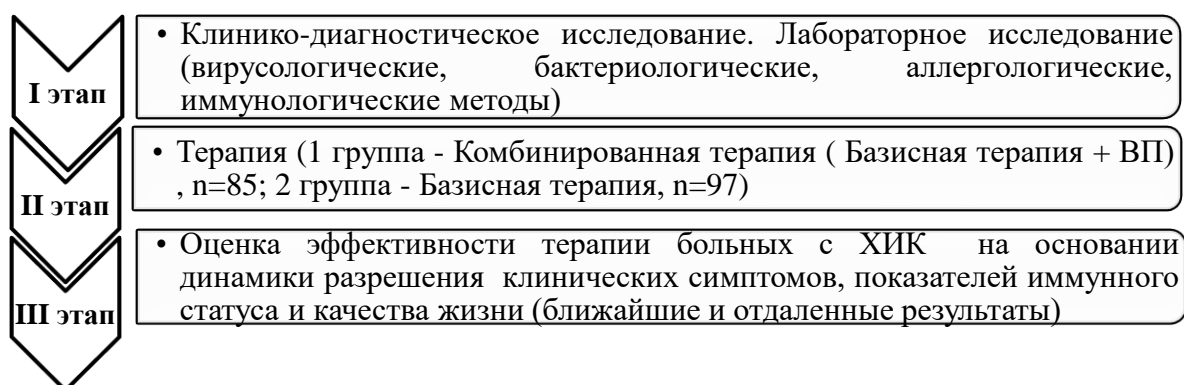


Рисунок 1 – Этапы исследования

Критерии включения: подтвержденный диагноз хронической идиопатической крапивницы (ХИК), возраст от 18 до 65 лет, подписанное информированное согласие на исследование. **Критерии исключения:** использование иммунокорректирующих препаратов, гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев, хронические заболевания в стадии обострения.

Клинические методы исследования

Дерматологический осмотр проведен у 182 больных с оценкой локализации, площади поражения, числа уртикарий, их формы, границ, распространенности, а также зуда в области высыпаний. Оценку активности крапивницы осуществляли с помощью Балльной системы оценки активности крапивницы (Urticaria Activity Score (UAS)). Определение UAS осуществляли до терапии и для оценки эффективности терапии в динамике.

Тестирование для определения качества жизни пациента проводили и оценивали по Dermatology Life Quality Index [DLQI], русифицированный вариант (Finlay A.Y., Уэльский университет, Великобритания) Н.Г. Кочергиным и Е. П. Буровой. Подсчет DLQL (ДДИКЖ) производили простым суммированием.

Лабораторные методы исследования: комплексное клиничко-лабораторное исследование и иммунологическое исследования проводили в ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова до назначения терапии и через 1-1,5 месяца после терапии.

Бактериологическое исследование слюны, отделяемого верхних дыхательных путей, пищеварительного и урогенитального тракта у больных на предмет выявления *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *S. Aureus*, *Streptococcus spp.*, *P. Aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Esherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *H. Pylori*, *Candida*, *Micoplasma*, *Chlamydia*, проводили на наборах стандартных питательных сред. Вирусологическое исследование на наличие антигенов в биологических жидкостях проводилась методом ДНК-диагностики. Исследование на наличие вирусспецифических антител класса IgG, IgM к ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 определяли в сыворотке крови методом твердофазного ИФА.

Аллергологическое обследование включало определение в крови специфических IgE-антител к бытовым, пищевым, пыльцевым, грибковым и эпидермальным аллергенам исследовали с помощью твердофазного ИФА.

Исследование показателей иммунного статуса. Исследование фагоцитарной активности нейтрофилов крови проводили в латекс-тесте, НСТ-тесте. Экспрессию TLRs на лейкоцитах крови изучали с помощью МАТ к TLR2, TLR3, TLR4, TLR9 (Caltag Laboratories, США) на проточном цитометре FC-500 (Beckman Culter, США). Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови определяли методом проточной цитометрии (FACSCalibur, Becton Dickinson, США) с использованием МАТ к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD21⁺, CD19⁺, CD25⁺,

HLA-DR (Beckman Coulter). Исследование основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA) в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии. Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного ИФА с помощью тест-системы «IgE общий-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Исследование концентрации свободных цитокинов в сыворотках/плазме крови проводили при помощи цитометрической тест-системы FlowCytomix Human Th1/Th2 11 plex с использованием шариков, сенсibiliзированных МАТ к цитокинам (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10), (BenderMedSystems, Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием W-критерия Shapiro-Wilk, t-критерия Стьюдента, U-критерия Mann-Whitney, критерия Wilcoxon, критерия Pearson и Spearman, метода Хи-квадрат (χ^2), применяя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0), Excel и WinMdi. Различия рассматривались как значимые при $p \leq 0,05$.

Терапия.

Перед началом исследования все больные ХИК (n=182) были ранжированы на 2 группы в зависимости от получаемой терапии: первую группу составили 85 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия с применением поликомпонентной вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов по схеме после проведения базисной терапии, вторую группу - 97 пациентов, получавших лечение базисными препаратами.

Базисная терапия включала назначение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов второго поколения (цетиризин 10 мг 1 раз в сутки перорально, дезлоратадин по 5 мг 1 р в сутки, левоцетиризин по 5 мг 1 р в сутки, лоратадин по 10 мг 1р в сутки). При высокой степени активности крапивницы проводилось внутривенное введение 10% раствора глюконата кальция по 10 мл ежедневно, прием энтеросорбентов.

Вакцину поликомпонентную из антигенов четырех условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*) (ВП), содержащую липополисахариды, ассоциированные с белком наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов, пептидогликан, тейхоевые кислоты и лабильные белковые антигены *S. aureus*, вводили в соответствии с инструкцией по применению назально-подкожным методом, включающим в себя 3 ежедневных интраназальных введений препарата и последующих 8 подкожных инъекций с интервалом 3-4 дня, начиная с дозы 0,05 мл на первую инъекцию, 0,1 мл – на вторую и 0,2-0,4 мл – при последующих введениях препарата (длительность курса составила 27-39 дней). При выборе очередной дозы учитывали интенсивность реакции на предыдущую инъекцию. Если температура тела повышалась более чем на 0,5 $^{\circ}$ C, при последующем введении дозу препарата не увеличивали. ВП вводили пациентам исследуемой группы 1 на 7-й день базисной терапии.

Оценка ближайших результатов эффективности терапии проводилась в обеих группах на 17-й и 27-й день от начала терапии (то есть в 1 группе через 10 и 20 дней от начала применения ВП) по динамике купирования основных симптомов заболевания (характера и распространенности уртикарий, интенсивности кожного зуда).

Оценка клинического эффекта проводимой терапии в отдаленные сроки наблюдения проводилась по динамике числа и тяжести рецидивов через 12 месяцев после проведенного лечения. Стойкая клиническая ремиссия регистрировалась при отсутствии рецидивов в сроки наблюдения 12 месяцев. Значительное клиническое улучшение регистрировалось при сокращении числа рецидивов на $\geq 50\%$. Клиническое улучшение регистрировалось при сокращении числа рецидивов на $< 50\%$ и/или снижении степени тяжести рецидивов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 182 больных хронической идиопатической крапивницей (ХИК), преимущественно лиц мужского пола – 56,04%/102 с превалированием молодого трудоспособного возраста (20 - 40 лет). Длительность ХИК у большинства больных составила до 2 лет (117 больных), от 2 до 5 лет отмечена у 28,02%/51 больного, более 5 лет у 7,69%/14 больных.

Клиническая характеристика больных.

Клиническая картина ХИК была представлена уртикарными высыпаниями различных очертаний, размерами от 0,5 до 5 см и более в диаметре, от бледно-розового до красного цвета, склонными к слиянию. Высыпания локализовались чаще в области туловища – у 70,33%/128 больных, в области верхних и нижних конечностей – у 52,75%/96 и 45,05%/82 больных, реже в области лица и шеи - 18,68%/34 больных. Кожный процесс носил генерализованный характер у значительного числа больных – 40,11%/73. Анализ анамнестических данных и проведенное клиничко-лабораторное обследование позволило выявить, что рецидивам ХИК чаще предшествовали обострения ХВЗ ЛОР-органов (17,58%/32 больных), а также ОРВИ и грипп (20,88%/38 больных), реже - рецидивы в очагах фокальной инфекции органов мочеполовой сферы 8,79%/16 больных, обострения заболеваний органов пищеварительного тракта 10,99%/20, развитие уртикарий после перенесенного психоэмоционального стресса или на фоне длительного психоэмоционального напряжения отмечали у 8,79%/16 больных.

Анализ сопутствующей патологии выявил высокую частоту встречаемости ХВЗ ЛОР-органов – 26,37%/48 больных, органов мочевыводящей системы в виде уретритов, циститов – 13,19%/24 и частые ОРВИ – 28,02%/51 больных. В анамнезе имели хроническую патологию желудочно-кишечного тракта 19,78%/36 больных, в том числе хронический панкреатит - 13, хронический холецистит - 17, хронический гастродуоденит - 23, хронический колит - 4, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – 12 больных. Герпесвирусная инфекция в виде орофациального и генитального герпеса наблюдалась у 14,29%/26 больных. Микозы кожи,

слизистых и онихомикозы у 15,93%/29 больных. Сопутствующая патология не выявлена у 22,53%/41 пациентов.

Средняя степень активности наблюдалась у большинства больных - 50,55%/92 человек и характеризовалась появлением 21-50 уртикарных элементов в течение 24 часов, сопровождающихся зудом умеренной интенсивности. Средний балл у этих пациентов составил $3,12 \pm 0,44$. В результате проведения корреляционного анализа выявлена высокая корреляционная связь между длительностью рецидивов, их степенью активности и длительностью заболевания ($r=0,615$; $r=0,561$ соответственно), что указывает на прогрессирование ХИК, формирование рецидивирующих, торпидных к терапии форм в результате развития заболевания (Таблица 1).

Таблица 1 – Результаты активности хронической идиопатической крапивницы до лечения

Средний балл на больного/группы							
В целом по группе n=182		Высокая активность n=7		Средняя активность n=92		Низкая активность n=83	
M±σ	Me(LQ-UQ)	M±σ	Me(LQ-UQ)	M±σ	Me(LQ-UQ)	M±σ	Me(LQ-UQ)
3,08±1,67	3(3-5)	4,57±1,38	4(4-6)*	3,12±0,44	3(3-4) *	1,54±0,31	1,5(1-2) *
Примечание: * p<0,05 - достоверность различий между группами. n - число больных. M - средняя арифметическая. Me – медиана. σ - стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили							

У большинства больных наблюдалось рецидивирующее течение ХИК- у 117 (64,29%) пациентов, персистирующее или непрерывно-рецидивирующее течение, характеризующееся появлением уртикарных высыпаний с частотой 2 и более раз в неделю, - у 65 (35,71%) пациентов.

Частота рецидивов 1-2 раза в год была отмечена у 26,37%/48 больных, 3-5 раз в год у 29,12%/53 больных, более 5 раз в год у 5,49%/10 больных, менее 1 раза в год (1 раз в 1,5-2 года) отмечалась у 3,30%/6 больных. Непрерывно-рецидивирующее или персистирующее течение, характеризующееся появлением уртикарных высыпаний с частотой 2 и более раз в неделю, отмечалось у 65 (35,71%) больных. Рецидивы часто носили сезонный характер и были связаны с периодами вспышек острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и рецидивами хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ).

В большинстве случаев была отмечена длительность рецидивов от 15 до 30 дней (74,73%/136 больных). Рецидивы длительностью менее 15 дней наблюдались у лиц до 20 лет (12,09%/22 больных). Длительное течение рецидивов – более 30 дней наблюдали у 13,19%/24 больных.

Результаты вирусологического и бактериологического обследований.

Проведение ПЦР-диагностики выявило 15,93%/29 позитивных результатов в отношении ДНК ВПГ1 и 2,20%/4 в отношении ДНК ВПГ2, ВЭБ идентифицировано у 19,23%/35 больных, ВГЧ-6 у 13,19%/24 больных (включая вирусные ассоциации), у 10,44%/19 больных-ВГЧ-7 типа,

аденовирус был выявлен у 14,84%/27 больных. Бактериологическими методами в отделяемом органов дыхания выявлена высокая степень колонизации *Staphylococcus aureus* носоглотки у 37,91%/69 больных, *Klebsiella pneumoniae* – у 19,78%/36 больных, *Proteus vulgaris* у 15,38%/28 больных, реже выявлялись *Streptococcus spp.* – у 11,54%/21 больных, в единичных случаях - *Moraxella catarrhalis* – у 6,04%/11 больных, *P. aeruginosa* -3,85%/7 больных и *Candida* - 6,04%/11 больных. В отделяемом урогенитального тракта были идентифицированы в единичных случаях микоплазмы, хламидии, ВПГ-2 и ВПГ-1 у 3,30%/6, 2,20%/4, 2,20%/4 и 0,55%/1 больных соответственно. В отделяемом пищеварительного тракта часто выявлялась высокая степень колонизации *H. pylori* – у 21,43%/39 больных, *Enterobacteriaceae spp.*, *S. aureus*, *Candida*, *Esherichia* обнаруживались у 16,48%/30, 14,29%/26, 12,09%/22 и 17,03%/31 больных, реже выявлялись *Streptococcus spp.* и *Proteus vulgaris* - 7,14%/13 и 8,24%/15 случаев.

Таким образом, бактериальная колонизация в клинически значимых концентрациях в сочетании с клиническими проявлениями ХВЗ ЛОР-органов наблюдалась у 43,41%/79 больных, органов УГТ у 13,74%/25 больных (в том числе хламидийная и микоплазменная инфекция у 2,20%/4 и 3,30%/6 пациентов) и *H. pylori*-ассоциированные гастрит, гастродуоденит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки наблюдалась у 15,38%/28 больных, дисбактериоз кишечника - у 14,29%/26 больных.

Исследование сыворотки крови у больных методом ИФА выявило антитела IgG-анти EA EBV – у 13,19%/24 больных, IgM-анти VCA EBV у 9,89%/18 больных. У большинства больных - 78,57%/143 выявили антитела IgG-анти EBNA. Наличие положительных титров IgG-анти EA, IgM-анти VCA на фоне положительных IgG-анти EBNA ВЭБ и позитивных ответов ПЦР наблюдали у 9,89%/18 больных в период рецидива крапивницы, что является основанием для регистрирования у этих больных реактивации ВЭБ. В сыворотке крови больных определили IgM-анти HHV-6 у 6,59%/12 больных, IgM-анти HHV-7 у 8,24%/15 больных. У больных положительные титры противовирусных антител наблюдали на фоне позитивных ответов ПЦР, что может указывать на реактивацию вирусной инфекции. Признаки реактивации вирусов в сочетании с клиническими признаками вирусных инфекций выявлены у 34,07%/62 больных. ВЭБ-инфекция в фазе реактивации установлена у 9,89%/18 больных. Герпесвирусная инфекция, проявляющаяся в виде простого герпеса, выявлена у 19,78%/36 больных ХИК. Признаки аденовирусной инфекции выявлены у 10,44%/19 больных.

Таким образом, больные с сопутствующей бактериальной патологией составили 40,66% (74 больных), у 21,43%/39 больных выявлены признаки вирусной патологии. В обследуемой группе признаки сочетанной вирусно-бактериальной патологии установлены у 23,08%/42 пациентов. У 14,83%/27 – не обнаружили клинических и лабораторных признаков инфекций.

Результаты иммунологических исследований

У больных ХИК в целом по группе исходно наблюдался высокий уровень TLR2,3,4,9 на лейкоцитах периферической крови. У больных с длительностью заболевания от 2 до 6 месяцев выявлено снижение экспрессии TLR2 и TLR4 ниже значений в группе здоровых лиц соответственно. У длительно болеющих TLR2 и TLR4 имеют большие показатели, превышающие показатели в группе здоровых лиц в 6 и 4 раза, что может указывать на нарастание уровней экспрессии этих рецепторов в динамике развития крапивницы (Таблица 2).

Таблица 2 – Особенности экспрессии TLRs у больных ХИК от длительности заболевания

Больные ХИК		Количество клеток с экспрессией, %					Достоверность различий между группами (p<0,05), (p<0,01)
Группы	n	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9		
1	Длительность ≤6 месяцев	2	3,7± 0,9	1,8± 0,1	21,5±6,7	21,8± 7,4	TLR2 (1 и 2), TLR4 (1 и 2,3) TLR3, TLR9 (1и3)
2	Длительность >6 месяцев	40	28,7± 4,9**	17,3±3, 4**	30,1±6,9	30,4± 11,2	TLR2 (2 и 1, 3), TLR4 (2 и 1,3) TLR3, TLR9 (2и3)
3	Группа здоровых лиц	5	4,8± 0,6	4,2± 0,3	15,4± 3,4*	11,2± 1,3*	TLR2, TLR4 (3 и 2), TLR3, TLR9 (3 и 1,2)

Примечание. *-достоверность различий между группами (p<0,05), **-достоверность различий между группами (p<0,01)

Показано, что у большинства больных с сопутствующей бактериальной инфекцией наблюдаются уровни экспрессии TLR2, превышающие нормальные значения в 5 раз, уровни экспрессии TLR4 в 4 раза, TLR3,9 в 2 раза. При наличии сопутствующих рецидивирующих вирусных инфекций наблюдались повышенные уровни экспрессии TLR2,4, экспрессия TLR3,9 была повышена в 2-3 раза. При наличии сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологии выявлены сниженные в 14 раз уровни экспрессии TLR3 (Таблица 3).

Таблица 3 – Различия в экспрессии TLRs на лейкоцитах периферической крови у больных ХИК в зависимости от характера сопутствующей патологии

Больные ХИК		Количество клеток с экспрессией, %					Достоверность различий между группами (p<0,05)
Группы	Сопутствующая патология	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9		
1	Бактериальные инфекции	4	26,7± 4,1**	16,8±2,8*	31,3± 5,2***	28,8± 3,7*	TLR2(1 и 2,4,5), TLR4,3,9 (1и3,4,5)
2	Вирусные инфекции	9	11,1± 2,2**	10,5±3,8*	45,8± 4,6***	27,8± 6,6*	TLR2(2и1,5), TLR4 (2и5), TLR3(2и3,4), TLR9(2и3,5)

Продолжение Таблицы 3

3	Вирусные и бактериальные инфекции	2	19,7±7,1*	8,4±2,5*	4,1±0,1***	6,8±2,9*	TLR2(3и4,5), TLR4(3и1), TLR3(3и1,2,4,5), TLR9(3и1,2,4)
4	Отсутствие инфекционной патологии	7	8,2±1,6**	5,2±1,4*	19,2±1,4	16,7±3,6	TLR2(4и1,3), TLR4(4и1), TLR3,9(4и1,2,3)
5	Группа здоровых лиц	5	4,8±0,6**	4,2±0,3*	15,4±3,4*	11,2±1,3*	TLR2,3(5и1-3), TLR4(5и1,2), TLR9(5и1,2)
Примечание: *-достоверность различий между группами (p<0,05),**-достоверность различий между группами (p<0,01); ***-достоверность различий между группами (p<0,0001)							

Определение **фагоцитарной активности нейтрофилов** периферической крови у больных ХИК выявило нахождение средних значений показателей спонтанного НСТ теста на нижней границе нормы.

В группе больных ХИК отмечалось снижение процентного содержания общих Т-лимфоцитов CD3+, CD4+. Уровень на лимфоцитах активационных молекул (CD25+), являющихся рецептором к IL-2, был повышен. Содержание лимфоцитов с маркером CD95+ было у большинства больных на верхней границе нормальных значений, что указывает на активацию запуска апоптоза лимфоцитов. У больных ХИК выявили снижение процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с маркером CD8+. Содержание субпопуляций В-лимфоцитов (CD72+) было повышено.

Изучение цитокинового профиля у больных ХИК выявило исходно повышенную продукцию провоспалительного IL-1β пг/мл, противовоспалительных IL-4 пг/мл и IL-5 пг/мл на фоне нормальных уровней продукции IL-2, IL-10 и IFN-γ.

При оценке **гуморального звена иммунитета** у больных ХИК показатели сывороточного IgG, IgA и IgM не отличались от нормальных значений. При этом зарегистрирован IgE на верхней границе нормальных значений (102,8±36,4кЕ/л). Анализ данных по содержанию общего IgE в сыворотке крови больных ХИК выявил его повышение только у 47 (25,8%) пациентов.

Всем больным с ХИК проводилось **аллергологическое обследование**, при котором специфические антитела IgE оказались положительными у 11,53%/21 больного. Наиболее часто в спектре сенсibilизации выявлялись бактериальные и грибковые аллергены – у 71,43%/17 больных. Реже выявлялись аэроаллергены: пыльцевые у 8 (38,09% от числа больных с наличием специфической сенсibilизации), бытовые у 6 (28,57%), эпидермальные у 2 (9,52%), пищевые у 2 (9,52%) больных. Из них у 8 (38,09%) пациентов отмечалась поливалентная сенсibilизация. Маркеры атопии (повышение общего IgE и/или наличие специфической сенсibilизации) были выявлены у (21,41%/39 и 10,98%/20 больных соответственно).

Результаты лечения

Анализ клинической эффективности терапии проводили с учетом динамики купирования основных симптомов заболевания (характера и распространенности уртикарий, интенсивности кожного зуда) в обеих группах в ближайшие сроки - через 17 и через 27 дней (Таблица 4), и в отдаленные сроки наблюдения (через 12 и через 24 месяца) по частоте и тяжести рецидивов (таблица 5). Ближайшие результаты терапии показали, что степень снижения активности процесса в срок 17 дней от первого дня терапии в обеих группах была сравнима, в срок через 27 дней от начала терапии наблюдали снижение тяжести крапивницы до $0,65 \pm 0,28$ баллов в 1 группе и до $1,04 \pm 0,22$ баллов во 2 группе ($p < 0,05$)

Таблица 4 – Ближайшие результаты через 17 и 27 дней терапии, (Urticaria Activity Score UAS)

Средний балл активности процесса, М±σ				
До лечения, n=182	17-й день терапии		27-й день терапии	
	ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97	ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97
3,08±1,67*	2,02±0,96	2,48±1,21	0,65±0,28*	1,04±0,22*
Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). n - число больных. М - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение				

При оценке отдаленных результатов терапии при наблюдении в течение 12 месяцев у больных ХИК выявлено достоверное снижение числа рецидивов с $2,3 \pm 1,4$ до $1,13 \pm 0,26$ в год и активности процесса с $3,08 \pm 1,67$ до $2,54 \pm 0,86$ баллов. Наиболее выраженное снижение частоты рецидивов ХИК наблюдается в группе 1 с $2,3 \pm 1,4$ до $0,5 \pm 0,06$ в год. Снижение степени активности процесса выражено только в группе 1 с $3,08 \pm 1,67$ до $1,15 \pm 1,9$ баллов, ($p < 0,05$) (Таблица 5). Клиническая ремиссия в результате всех видов терапии была достигнута у 28,57%/52 больных, значительное улучшение наблюдали у 34,07%/62 больных, улучшение было достигнуто также у 28,57%/52 больных.

Таблица 5 – Динамика частоты рецидивов и степени активности крапивницы, выраженной в баллах у больных хронической идиопатической крапивницей через 12 месяцев после терапии

Показатель	В целом по группе, n=182				Группа 1		Группа 2	
	До лечения		После лечения		ВП+базисная терапия, n=85		Базисная терапия, n=97	
	М±σ	Me (LQ-UQ)	М±σ	Me (LQ-UQ)	М±σ	Me (LQ-UQ)	М±σ	Me (LQ-UQ)
Средний балл на больного	3,08±1,67	3 (3-5)*	1,86±0,46	1,7(1,5-2,6)*	1,15±1,9	1,2 (1-1,7)#	3,13±1,23	3 (3-4)#
Среднее число рецидивов / год	2,3 ± 1,4*	2,3(2-3)	1,13±0,26*	1(1-1)	0,5±0,06*#	0,5 (0,5-0,5)	1,6±0,3#	1,6 (1,5-1,7)

Продолжение Таблицы 5

Средняя длительность ь рецидивов	18,18 ±8,56	19,8 (15- 23)*	16,23 ±3,31	16(15- 17)*	15,74± 3,9	15,5(14 -16)	17,23± 5,72	17(15-18)
Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. М - средняя арифметическая. Ме – медиана. σ - стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили								

В группе больных, получавших комбинированную терапию, клиническая ремиссия была у 37,64%/32 больных в течение 2 лет после лечения; в группе 2 у 20,62%/20 больных. Значительное клиническое улучшение было достигнуто у 35,29%/30 больных 1 группы, у 22,68%/20 больных 2 группы (Таблица 6). По количеству больных со стойкой клинической ремиссией комбинированная терапия была более эффективной ($p < 0,05$) по сравнению с группой, получавшей базисную терапию.

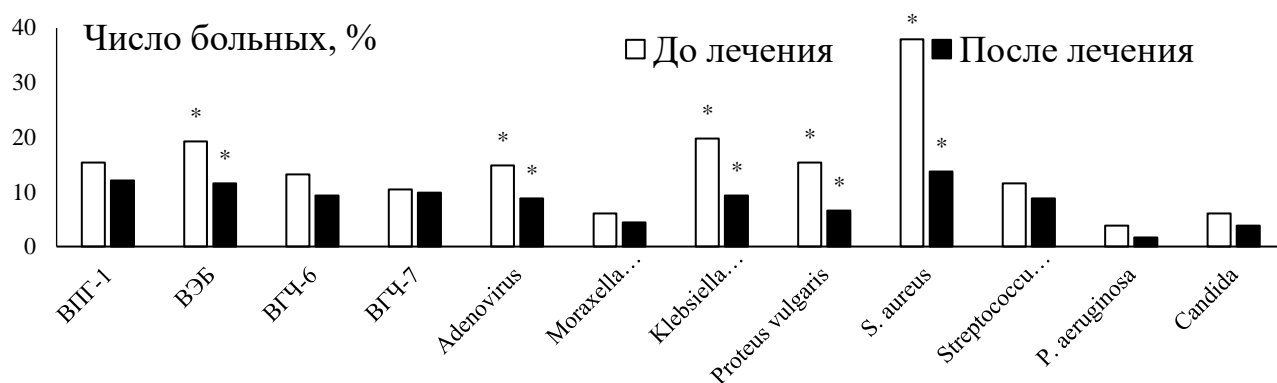
Таблица 6 – Клинический эффект терапии у больных ХИК (отдаленные сроки - 24 месяца)

Методы терапии		Степень клинического эффекта/число больных									
		Ремиссия		Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
		бс	%±m	абс	%±m	бс	%±m	абс	%±m	абс	%±m
Группа 1 ВП+ базисная терапия	5	2*	37,64± 5,87	30*	35,29± 6,34	8*	21,18± 3,68	4	4,71± 2,29	1	1,18± 1,17
Группа 2 Базисная терапия	7	0*	20,62± 4,56	22*	22,68± 4,55	4*	45,36± 5,07	9	9,28± 2,95	2	2,06± 1,44
Примечание. * $p < 0,05$ - достоверность различий между группами по χ^2 . n - число больных. m – ошибка средней арифметической											

Важно отметить, что стойкая клиническая ремиссия достигалась в том числе снижением частоты бактериальных и вирусных инфекций в группах, получавших комбинированную терапию. В группе 1, получавшей терапию с применением ВП, наблюдали снижение частоты ОРВИ с $3,4 \pm 0,7$ до $1,3 \pm 0,2$. Снижению частоты рецидивов хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов мочеполовой сферы способствовала только терапия с применением ВП в 3 раза с $3,2 \pm 0,5$ до $1,1 \pm 0,2$ и с $1,3 \pm 0,2$ до $0,6 \pm 0,1$ соответственно.

Результаты бактериологического и вирусологического исследований на фоне терапии

В результате терапии у больных ХИК наблюдали достоверное снижение частоты выявления инфекционных агентов (Рисунок 2).

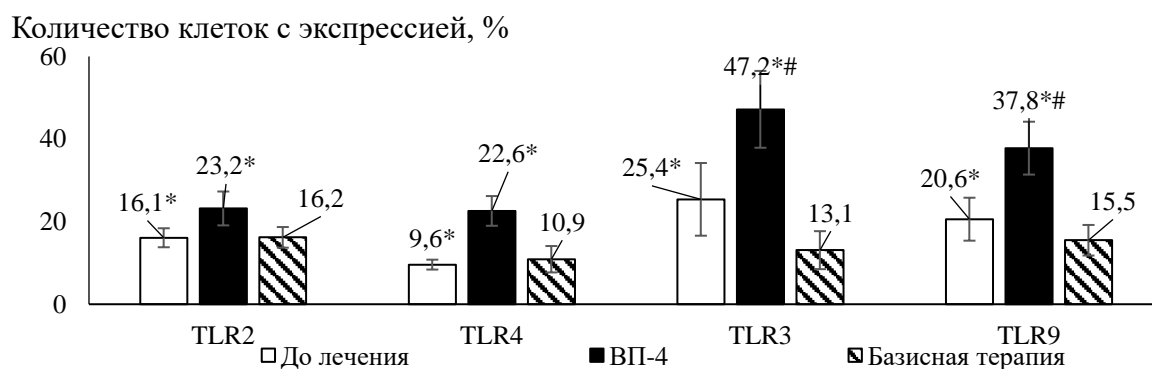


Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до и после лечения по χ^2 . Позитивный ответ ДНК диагностики при значениях более $3 \cdot 10^5$ копий/мл для вирусов и ≥ 1200 КОЕ/дм² для бактерий. n - число больных. Метод ПЦР

Рисунок 2 – Идентификация вирусных антигенов в секрете слюнных желез и бактериальная колонизация в зеве у больных ХИК через 1 месяц после терапии

Динамика иммунологических показателей на фоне проведенной терапии

В результате комбинированной терапии отмечалось увеличение числа клеток, экспрессирующих TLR4,3,9 (Рисунок 3), во 2 группе показатели остались на прежнем уровне.



Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # ($p < 0,05$) - достоверность различий между группами после лечения (Mann-Whitney U test)

Рисунок 3 – Динамика уровней экспрессии TLRs лейкоцитами периферической крови у больных ХИК через 1 месяц после терапии

В подгруппе больных ХИК с сопутствующими рецидивирующими вирусными инфекциями в результате терапии наблюдалось повышение уровней экспрессии TLR4, терапия не повысила исходно высокие уровни экспрессии TLR3, TLR9. В подгруппе больных ХИК с сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологией, в которой исходно отмечалось снижение экспрессии TLR3, терапия приводила к усилению экспрессии TLR3 в 6 раз, увеличивалось число клеток с экспрессией TLR4, TLR9. У больных ХИК при отсутствии инфекционной патологии, у

которых наблюдались низкие значения экспрессии TLRs, в результате терапии отмечено усиление экспрессии TLR2 и TLR4 соответственно (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика уровней экспрессии TLRs лейкоцитами периферической крови у больных ХИК в зависимости от характера сопутствующей патологии через 1 месяц после терапии

Больные ХИК		Количество клеток с экспрессией, %							
		До терапии				После терапии			
Патология		TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9
Бактериальные инфекции	7 4	26,7± 4,1#	16,8± 2,8#	31,3± 5,2#	28,8± 3,7	22,1± 2,6	21,7± 3,9	36,2± 4,1	29,8±2,6
Вирусные инфекции	9	11,1± 2,2	10,5± 3,8*	45,8± 4,6#	27,8± 6,6	15,9± 5,5	19,4± 2,2*	38,9±7,1	32,2± 5,3#
Вирусные и бактериальные инфекции	2	19,7± 7,1	8,4± 2,5*	4,1± 0,1*#	6,8± 2,9*	24,9± 4,8	13,7± 2,2*	23,8± 4,7*	19,6± 2,0*#
Отсутствие инфекционной патологии	7	8,2± 1,6*#	5,2± 1,4*#	19,2± 1,4#	16,7± 3,6	16,1± 2,4*	12,6± 3,1*	24,9± 2,8	25,0± 4,4

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # ($p < 0,05$) - достоверность различий между группами после лечения (Mann-Whitney U test)

Изучение динамики **фагоцитарной активности нейтрофилов** показало в группе 1, получавшей ВП, существенное повышение фагоцитарного индекса по сравнению с исходными показателями до 78,2±4,6%. Цитологический показатель, находившийся исходно на нижней границе нормальных значений, в результате иммунотерапии повысился до 0,2±0,02 у.е.

Иммунотерапия с применением ВП способствовала нормализации исходно низких значений содержания лимфоцитов CD45⁺CD3⁺CD8⁺ и CD45⁺CD3⁻CD16/56⁺. Исходно сниженные показатели содержания CD45⁺CD3⁺ и CD45⁺CD3⁺CD4⁺ клеток имели тенденцию к повышению в результате терапии только в группе 1. В результате комбинированной терапии наблюдали тенденцию к нормализации содержания лимфоцитов с маркером CD95⁺, участвующих в индукции апоптоза лимфоцитов (Таблица 8).

Таблица 8 – Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных хронической идиопатической крапивницей через 1,5 месяца после лечения

Показатель	Единица измерения	До лечения, (M±σ), n=182	После лечения, (M±σ)	
			Базисная + ВП, n=85	Базисная терапия, n=97
CD45 ⁺ CD3 ⁺	%	54,8±6,3	66,8±4,1	60,1±6,3
	10 ⁶ кл/мл	1240,5±215,3	1305,9±22,7	1218,7±152,5

Продолжение Таблицы 8

CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	35,4±7,4	45,4±4,7	32,1±4,2
	10 ⁶ кЛ/мл	903,6±108,5	974,9±90,6	816,9±102,8
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	24,2±1,6*	33,9±3,3*	31,4±4,3
	10 ⁶ кЛ/мл	439,2±72,5	625,2±111,6	578,5±84,6
CD25 ⁺	%	13,9±2,1	10,2±2,3	12,6±2,1
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16/56 ⁺	%	10,4±2,8*	19,4±3,2*#	11,6±2,4#
	10 ⁶ кЛ/мл	226,7±102,3	345,6±72,1	252,2±93,6
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD19 ⁺	%	18,3±4,2	15,7±5,4	13,9±4,3
	10 ⁶ кЛ/мл	331,1±86,2	325,3±92,4	391,6±87,5
CD95 ⁺	%	64,2±14,8	48,6±4,7	58,3±6,9
Примечание. * p<0,05 - достоверность разности показателей до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # p<0,05 - достоверность разности между показателями в группах после лечения по тесту Манна-Уитни. n - число больных				

При изучении влияния терапии на **цитокиновый профиль** у больных ХИК выявлено повышение продукции провоспалительного ИЛ-1β, противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-5. Терапия не повлияла на нормальные уровни продукции иммунорегуляторного интерлейкина ИЛ-2 и ИЛ-10 (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика уровней цитокинов у больных ХИК через 1,5 месяца после лечения

Цитокины	Уровни цитокинов в сыворотке крови после лечения, (M±σ), пг/мл		
	До лечения, n=182	После лечения	
		Группа 1 (ВП+базисная терапия), n=85	Группа 2 (Базисная терапия), n=97
ИЛ-1β	28,1±3,2	14,6±4,4*#	21,8±5,9#
ИЛ-2	22,6±3,8	26,5±5,8	20,9±4,2
ИЛ4	23,7±5,9*	13,4±2,7*#	18,9±3,3#
ИЛ-5	21,9±3,7*	15,1±1,6*	17,4±2,1
ИЛ-10	15,3±2,6	17,8±3,2	13,1±1,9
IFN-γ	32,6±4,2*	49,6±4,2*#	28,8±5,8#
Примечание. * p<0,05 - достоверность различий в показателях до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # (p<0,05) - достоверность различий в группах после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение			

Применение ВП способствовало повышению уровня IFN-γ. Исходно находящийся на верхней границе нормальных значений уровень общего IgE достоверно снижался в результате всех видов терапии в группе 1 до (36,2±16,8) кЕ/л, (p<0,05), в группе 2 до (58,4±22,6) кЕ/л, (p<0,05).

Таким образом, проведенное исследование позволило определить патогенетическую значимость выявленной сопутствующей патологии у больных хронической идиопатической

крапивницей, установить особенности функционирования врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, и патогенетически обосновать применение препарата на основе микробных антигенов ВП в комплексной терапии больных хронической идиопатической крапивницей, установив его высокую клиническую и иммунологическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре аллергодерматозов крапивница является одной из наиболее распространенных нозологических форм. Данное заболевание находится в сфере интересов врачей различных специальностей: педиатров, аллергологов, дерматологов, инфекционистов, ревматологов. При формировании хронических форм крапивниц не всегда удается уточнить этиопатогенез, и тем более определить роль инфекционных агентов. Поиск этиологических факторов представляет основную трудность и в большинстве случаев (70-90%) причина хронической крапивницы остается невыясненной [Fromer L. 2008, Bernstein J, 2022, Kolkhir P, 2024].

В проведенном исследовании выявлена вирусная персистенция ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВГЧ-7 типа (включая вирусные ассоциации), активация аденовируса, а также высокая степень колонизации ЛОР-органов, органов дыхания, органов урогенитального тракта, пищеварительного тракта *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus spp.*, *Candida*, *H. pylori*, *Enterobacteriaceae spp.*. Бактериальная колонизация в клинически значимых концентрациях в сочетании с клиническими проявлениями ХВЗ наблюдалась у 86,81%/158 больных. Признаки активности вирусов (аденовирус, ВЭБ, ВПГ, ВГЧ и др.) в сочетании с клиническими признаками вирусных инфекций у 34,07%/62 больных.

В исследовании представлены данные комплексной оценки показателей иммунитета у больных ХИК. Наличие сопутствующей бактериальной инфекцией сопровождалось гиперэкспрессией TLR2,4; при ХИК, ассоциированной с признаками активности вирусов, выявлены высокие уровни экспрессии TLR3,9; при смешанной вирусно-бактериальной патологии отмечена легкая степень активности процесса и существенное снижение экспрессии TLR3. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями экспрессии TLR2 и TLR4. В исследовании показан высокий клинический эффект комбинированного метода терапии с использованием иммуномодулятора бактериального происхождения вакцины поликомпонентной, что выражалось в снижении числа рецидивов, степени активности крапивницы и обеспечению длительной клинической ремиссии. Комбинированная терапия способствовала также достоверному снижению частоты выявления инфекционных агентов у больных ХИК. Комбинированный метод терапии вызвал коррекцию нарушений в системе иммунитета в виде повышения экспрессии TLRs на клетках крови,

содержания исходно сниженных лимфоцитов, снижения продукции цитокинов IL-1 β , IL-4 и IL-5 и повышение уровня IFN- γ в сыворотке крови больных ХИК.

ВЫВОДЫ

1. При ХИК выявлены особенности клиники, характеризующиеся рецидивирующим течением (64,29% пациентов), с частыми и длительными рецидивами, которые составили $3,5 \pm 0,3$ в год и $28,6 \pm 7,3$ дней соответственно, множественностью очагов у 75,27% больных. Персистирующее течение отмечалось у 35,71% больных. Выявлена высокая прямая корреляционная связь между длительностью течения ХИК и длительностью рецидивов ($r=0,615$), а также степенью активности процесса ($r=0,561$ соответственно). Полученные данные указывают на прогрессирование ХИК, формирование рецидивирующих, торпидных к терапии форм крапивницы. Течение ХИК оказывает высокую степень негативного влияния на качество жизни пациентов (DLQI составил $13,6 \pm 0,98$ баллов, при норме 0-1 балл).

2. Рецидивам ХИК в 20,88% случаев предшествовали ОРВИ, грипп, 17,58% - обострения хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания, выявлена высокая степень колонизации бактериальными агентами в клинических значимых концентрациях ЛОР-органов и органов дыхания (43,41%), органов урогенитального тракта (8,79%), H. pylori-ассоциированные ХВЗ органов ЖКТ (15,38%). В период рецидива ХИК установлены признаки реактивации вирусов (ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВГЧ-7 типа, аденовируса) в сочетании с клиническими признаками вирусных инфекций у 34,07% больных. Сопутствующая бактериальная патология выявлена у 40,66%, у 21,43% больных выявлены признаки вирусной патологии, признаки сочетанной вирусно-бактериальной патологии установлены в 23,08% случаях.

3. Для ХИК, сопровождающейся сопутствующей бактериальной инфекцией, характерна гиперэкспрессия TLR2 и TLR4; при наличии признаков активности вирусов отмечены высокие уровни экспрессии TLR3, TLR9. Выявлены особенности иммунологического статуса при ХИК: повышенная продукция IL-1 β ; снижение содержания лимфоцитов с маркерами CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+ и CD45+CD3+CD8+ на фоне повышения экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов (CD25+) и индукторного фактора апоптоза CD95+ на лимфоцитах; дисбаланс в системе Th1/Th2 – лимфоцитов в сторону повышения функциональной активности Th2-лимфоцитов, проявляющейся в повышении IL-4 и IL-5. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями экспрессии TLR2 и TLR4 у больных ХИК ($r=0,613$, $r=0,591$), ($p<0,05$). Применение комбинированного метода терапии с использованием вакцины поликомпонентной вызывает коррекцию нарушений в системе иммунитета: повышение экспрессии TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 на клетках крови; повышение

содержания лимфоцитов CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+ и CD45+CD3+CD8+ и CD45+CD3-CD16/56+; снижение CD95+; снижение продукции IL-1 β , IL-4 и IL-5; повышение уровня IFN- γ в сыворотке крови больных ХИК.

4. Показана высокая клиническая эффективность комбинированного метода терапии с использованием иммуномодулятора бактериального происхождения вакцины поликомпонентной, что выражается в снижении числа рецидивов ХИК в год 2,5 раза (до $0,5 \pm 0,06$ в год) (при базисной терапии в 1,4 раза - до $1,6 \pm 0,3$ в год), в снижении степени активности крапивницы (с $3,08 \pm 1,67$ до $1,95 \pm 1,9$ баллов), и обеспечению длительной клинической ремиссии. Стойкая клиническая ремиссия была достигнута в результате терапии с применением вакцины поликомпонентной у 37,64% ($p < 0,05$) больных, в группе, получавшей монотерапию базисными препаратами, у 20,62% ($p < 0,05$) больных. Комбинированная терапия способствовала достоверному снижению частоты выявления инфекционных агентов у больных ХИК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Оценка частоты ОРВИ при сборе анамнеза и выявление признаков реактивации и персистенции вирусов при ХИК позволяет сузить спектр обследования больных с данной патологией в поиске триггерных факторов. Кроме того, выявление гиперэкспрессия TLR39 на клетках периферической крови может указывать на наличие вирусных инфекций/персистенции вирусов/реактивации вирусов, и Toll-подобные рецепторы могут являться биомаркерами вирусной или бактериальной патологии при крапивнице.

Для определения тактики лечения у больных ХИК рекомендуется углубленное клинко-лабораторное исследование с целью выявления причинных и провоцирующих факторов, сопутствующей патологии, а также изучение иммунологического статуса с определением экспрессии TLRs, содержания субпопуляций лимфоцитов, цитокинового профиля.

У больных ХИК IgE-опосредованная сенсibilизация не является клинически значимой. Средний уровень сывороточного IgE у больных ХИК не отличался от показателей в группе здоровых лиц.

Высокая эффективность препарата вакцины поликомпонентной позволяет рекомендовать иммуномодуляторы широкого спектра действия для включения в комплексную терапию больных ХИК при недостаточной эффективности монотерапии базисными препаратами.

Комбинированная терапия способствует достоверному снижению частоты как вирусных, так и бактериальных инфекций у больных ХИК, увеличению длительности клинической ремиссии с существенным улучшением показателей качества жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сорокина, Е. В. Особенности экспрессии TLRs у больных хронической спонтанной крапивницей / Е. В. Сорокина, **А. И. Головинов** // XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, Москва, 7-10 сентября 2021 года. – Москва. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2021. – С.6-7.
2. Заболеваемость крапивницей у военнослужащих и подходы к терапии / **А. И. Головинов**, Г. Л. Белякова, В. В. Гладько, Г. Н. Тарасенко // **Госпитальная медицина: наука и практика.** – 2021. – Т. 4. – № 4. – С. 52-55. – Doi: 10.34852/GM3CVKG.2021.42.10.009.
3. Значение нейrogenного воспаления и зуда в патогенезе хронической спонтанной крапивницы (обзор литературы) / **А. И. Головинов**, В. В. Гладько, Г. Л. Белякова, С. А. Масюкова, Г. Н. Тарасенко // **Госпитальная медицина: наука и практика.** – 2022. – Т. 5. – № 3. – С. 24-27. – DOI 10.34852/GM3CVKG.2022.48.67.004.
4. Влияние инфекционных агентов на развитие и течение хронической идиопатической крапивницы / **А. И. Головинов**, В. В. Гладько, Е. В. Сорокина, Г. Л. Белякова // **Врач.** – 2024. – Т. 35. – № 7. – С. 64-68. – DOI 10.29296/25877305-2024-07-11.
5. Поиск биомаркеров для диагностики и предикции хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина, **А. И. Головинов**, В. Н. Столпникова, О. А. Свитич // **Медицинский вестник МВД.** – 2024. – Т. 131. – № 4. – С. 62-65. – DOI 10.52341/20738080_2024_131_4_62.
6. Сорокина, Е. В. Поиск биомаркеров для диагностики и предикции хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина., **А. И. Головинов**, В. Н. Столпникова // 14 Всероссийский Форум Национального альянса дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Дерматовенерология и косметология: Синтез Науки и Практики», Москва, 15-16 октября 2024. – Москва: Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», 2024. – С. 20-21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВП – вакцина поликомпонентная

ВПГ1 – вирус простого герпеса 1 типа

ВПГ2 – вирус простого герпеса 2 типа

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ВГЧ 6 – вирус герпеса человека 6 типа

ВГЧ 7 – вирус герпеса человека 6 типа

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ХВЗ – хронические воспалительные заболевания

ХИК – хроническая идиопатическая крапивница

ЦИ – цитотоксический индекс

CD – кластер дифференцировки

EA – ранний антиген

EBV – вирус Эпштейна-Барр

EBNA – ядерный антиген

HHV-6 – вирус герпеса человека 6 типа

HLA – (human leucocyte antigen), антиген гистосовместимости человека

IFN – интерферон

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

Th1/Th2 – Т-хелперы I и II порядка

TLR – (toll like receptor) toll- подобный рецептор

VCA – капсидный антиген