

На правах рукописи



Данилычева Инна Владимировна

**Хроническая спонтанная крапивница:
диагностические и терапевтические аспекты**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022 г

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Ильина Наталья Ивановна

Официальные оппоненты:

Ненашева Наталья Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра аллергологии и иммунологии, заведующая кафедрой

Тамразова Ольга Борисовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования, профессор кафедры

Львов Андрей Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «20» сентября 2022 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ 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 организации: www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Значимость хронической спонтанной крапивницы (ХСК) обусловлена ее распространенностью, продолжительностью, существенным влиянием на качество жизни пациентов и их близких, формированием экономического бремени на систему здравоохранения.

Патогенез крапивницы является многофакторным. Ведущая роль отводится тучным клеткам и базофилам. К активации этих клеток могут привести нарушения внутриклеточных сигнальных путей, образование аутореактивных IgE (аутоиммунная реакция I типа) аутореактивных IgG (аутоиммунная реакция IIb типа). В целом, для крапивницы типа I характерно наличие аутореактивных IgE (против тиреопероксидазы (ТПО), тиреоглобулину, интерлейкин 24, двуспиральная ДНК и т.л.), для крапивницы IIb аутореактивных IgG (против IgE, FcεRI). Более тяжелое течение заболевания и тенденция к более длительному течению характерны для крапивницы типа IIb; крапивнице типа IIb чаще сопутствуют аутоиммунные заболевания, а крапивнице типа I – аллергические. Уровень общего IgE низкий при крапивнице типа IIb, нормальный или повышенный при крапивнице типа I, базопения и эозинопения, СРБ, антинуклеарные антитела (ANA) чаще наблюдаются у пациентов с крапивницей типа IIb. Ответ на H1-антигистаминные препараты (H1-АГП) хуже у пациентов с крапивницей типа IIb, эффект лечения Омализумабом чаще встречается у пациентов с крапивницей типа I, пациенты с крапивницей типа IIb медленно «отвечают» или не «отвечают» на лечение Омализумабом, иммуносупрессивная терапия может быть эффективна при крапивнице IIb типа.

Помимо обсуждаемых механизмов, представляет интерес генетический фактор, вероятно влияющий на развитие крапивницы, особенности ее течения и ответ на терапию. Целый ряд тяжелых заболеваний человека ассоциирован с наличием в его геноме тех или иных аллельных вариантов HLA генов, а особенно DRB1 гена, характеризующегося выраженным полиморфизмом. Наиболее очевидные доказательства связи системы HLA с участием аутоиммунных механизмов в развитии ХСК представлены в работах зарубежных и отечественных авторов по изучению частотного распределения гена DRB1 у этой группы пациентов. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП, англ. *Single nucleotide polymorphism, SNP*) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или в паре хромосом для особи. Так ОНП в гене RTPN22, кодирующем тирозинфосфатазу может указывать на вероятность развития сахарный диабет типа 1, ревматоидного артрита и ряда других аутоиммунных заболеваний. Обнаружено, что полиморфизм гена RTPN22 связан с хронической крапивницей, так в работе польских авторов (Brzoza Z. et al.) исследование гаплотипа трех SNP

выявило статистически значимую ассоциацию ХК и rs2488457С, rs1310182Т и rs3811021Т. Точечные полиморфизмы не являются непосредственной и обязательной причиной развития заболевания, но могут обуславливать больший или меньший риск его развития. Знание об ОНП, расширит понимание патомеханизмов развития заболевания и позволит создавать таргетные препараты для лечения крапивницы.

Несмотря на рекомендуемый алгоритм обследования при ХСК, у пациентов и врачей остаются неудовлетворенность результатами обследования и сомнения в «спонтанности» крапивницы. Остается также неясной диагностическая ценность выявленных клинико-лабораторных отклонений от референсных значений и их связь с тяжестью течения болезни, ответом на терапию. Известно, что более тяжелое течение крапивницы, сопутствующий ангиоотек (АО), сопутствующие индуцируемые крапивницы, положительный тест с аутосывороткой являются предикторами более продолжительного течения болезни.

В действующем согласительном документе по ведению крапивницы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) сформулирована цель лечения крапивницы – достижение полного контроля симптомов. Принятая в настоящее время схема лечения представляет собой ступенчатый переход от неседативных H1-АГП второго поколения в стандартных дозах к увеличенным вплоть до 4-кратных дозам, далее к терапии Омализумабом или циклоспорином. Кортикостероиды могут применяться коротким курсом для купирования обострения хронической крапивницы на любом этапе лечения. Переход к следующему этапу определяется неэффективностью предыдущего.

В настоящее время единственный биологический препарат, применяемый в реальной клинической практике для лечения ХСК – Омализумаб.

Считается, что лечение ХСК Омализумабом является симптоматическим, а не болезнь-модифицирующим. Однако остаются открытыми вопросы о прогнозе эффективности, длительности терапии, ремиссии, режимах дозирования.

Использование Омализумаба в течение 4 лет подтвердило его высокую эффективность в лечении ХСК, вместе с тем, этого времени оказалось достаточно, чтобы выявить особенности терапии, касающиеся прогнозов эффективности, режимов дозирования, сроков терапии и длительности ремиссии после ее окончания.

Исходя из социальной значимости, недостаточного понимания патогенеза ХСК, отсутствия полного терапевтического контроля заболевания у многих пациентов с ХСК, поиск новых диагностических и лечебных подходов к ХСК является актуальной задачей современных исследований в этой сфере.

Степень разработанности темы

Последние два десятилетия являются прорывными в изучении патомеханизмов хронической крапивницы. Аутоиммунная теория заболевания является ведущей, но не существует валидированных клинических и лабораторных критериев ее подтверждения. Генетические исследования пока не имеют практического значения в диагностике и лечении ХСК, но могут стать серьезным подспорьем в определении фенотипа пациента наряду с клиническими и другими лабораторными характеристиками.

До сих пор не разработано типоспецифичное лечение. В настоящее время рекомендуется единая этапная терапия для пациентов с любым вариантом хронической крапивницы по клиническим проявлениям, тяжести, вероятному патомеханизму развития заболевания. Разделение крапивницы по степени тяжести отсутствует, тогда как такая характеристика пациентов поможет выделить когорты, требующие различных подходов при оказании медицинской помощи.

Начало применения генно-инженерного биологического препарата Омализумаб открыло новую эру лечения пациентов с ХСК. Но отсутствие практического опыта оставляет много вопросов по тактике ведения пациентов на Омализумабе.

Решение рассматриваемых вопросов поможет практическим врачам дифференцированно подходить к выбору диагностических и лечебных вмешательств.

Цели исследования

Выделить фенотипические признаки тяжелой формы ХСК, оценить необходимость углубленного обследования пациентов с ХСК, изучить некоторые аспекты патогенеза ХСК с помощью генетических методов исследования, дать характеристику особенностей генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) ХСК.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациентов с ХСК для выделения фенотипа «тяжелая форма ХСК».
2. Оценить необходимость расширенного обследования при ХСК.
3. Изучить ОНП генов CTLA4, RTPN22, APOA5, TNF у пациентов с ХСК и провести сравнительный анализ распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК и условно здоровых доноров.
4. Изучить значение IgE общего как прогностического маркера эффективности ГИБТ.
5. Провести анализ 4-летнего опыта терапии Омализумабом пациентов с ХСК с обоснованием возможности изменения режимов терапии, определения сроков ремиссии ХСК после отмены ГИБТ, выявления причин прекращения ГИБТ.
6. Оценить болезнь-модифицирующий эффект Омализумаба.

Научная новизна

1. Впервые проведен систематический анализ репрезентативной выборки пациентов с тяжелым течением ХСК, что позволило дать фенотипическую характеристику тяжелой формы заболевания. К характеристикам этого фенотипа относятся отсутствие ответа на Н1-АГП ($p < 0,001$), потребность в системных глюкокортикостероидах (ГКС) ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0,016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), выявление антигена *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ($p = 0,01$).

2. Впервые показано, что полиморфный вариант 1858C > T (rs2476601) гена RTPN22 связан с повышенным риском развития ХСК.

3. Впервые выявлено болезнь-модифицирующее действие Омализумаба у пациентов с ХСК с полным ответом на терапию: развитие ремиссии ХСК сроком от 3 до 53 месяцев; снижение тяжести течения заболевания, сохранение эффективности ГИБТ в разных режимах у половины пациентов ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно).

Теоретическая и практическая значимость работы

Нами показано, что клинические и лабораторные данные пациентов с ХСК в реальной клинической практике позволяют провести разделение общей группы пациентов на подгруппы в зависимости от тяжести течения. Таким образом был выделен фенотип тяжелой формы ХСК, связанный с ответом на терапию антигистаминными препаратами, потребностью в системной ГКС терапии, сопутствующей индуцированной крапивницей, клиническими и лабораторными признаками аутоиммунной патологии и неспецифического воспаления, выявлением сопутствующей инфекции (антигена *H. pylori*).

Фрагмент работы, посвященный молекулярно-генетическому исследованию, позволил установить дополнительные риски развития ХСК.

В настоящее время рекомендуемое обследование пациентов с хронической крапивницей весьма ограничено. Нами показана необходимость расширения спектра обследования пациентов с ХСК, подлежащих терапии Омализумабом (исследование базального уровня общего IgE). Исследование исходного уровня общего IgE наряду с клинической оценкой состояния пациента позволит принимать доказательное решение о продолжении или прекращении терапии Омализумабом, своевременно начать иммуносупрессивную терапию циклоспорином в соответствии с этапным лечением пациентов с ХСК. Такой подход снизит финансовое бремя на систему здравоохранения и даст возможность получать ГИБТ другим пациентам, нуждающимся в ней.

Схема и дозы лечения Омализумабом пациентов с ХСК диктуются официальной инструкцией к лекарственному средству и Клиническими рекомендациями по данной нозологии. Нами, впервые в России, показана возможность применения индивидуальных схем ГИБТ у половины пациентов с ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Эти схемы позволяют ввести гибкое дозирование препарата с различными интервалами между введениями Омализумаба.

Результаты диссертационного исследования были учтены при создании «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы» (утверждены президиумом РААКИ и одобрены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2015 году), при создании «Системы поддержки принятия врачебных решений. «Аллергология-иммунология» Клинические протоколы лечения / Москва, 2021; при создании Федеральных клинических рекомендаций. Крапивница. Российский аллергологический журнал. 2018. Т. 15. № 5. С. 47–62; при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы. Российский аллергологический журнал. 2016. № 1. С. 38–46.

Результаты данного исследования применяются в практической деятельности клиники «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, принимаются во внимание при создании и обновлении отечественных клинических рекомендаций по диагностике и ведению крапивницы, докладываются специалистам на циклах усовершенствования, на научно-практических конференциях, используются в составлении образовательных программ для студентов медицинских вузов и программ постдипломного образования врачей.

Методология и методы исследования

Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами статистики. Был выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных, результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Данные были оценены с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая Statistics, и пакеты языка R. При сравнительном анализе использовались непараметрические методы. Для проверки гипотез о наличии корреляции использовался критерий Спирмена. Для проверки гипотезы количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ номинативных данных проводился с помощью анализа сопряжённости, используя критерий хи-квадрат Пирсона. Для таблиц сопряжённости 2×2 с малыми числами использовался точный критерий Фишера. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Работа выполнена в 2003–2019 гг. в условиях реальной клинической практики. Получены одобрения локального комитета по Этике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»

ФМБА России от 25.03.2013 (протокол № 4), 31.05.2019 (протокол № 5), 25.04.2014 (протокол № 4). Для выполнения задач исследования проведен анализ медицинской документации пациентов с диагнозом «Крапивница» (МКБ-10: L50). В изучаемую группу включены пациенты с диагнозом: «Хроническая спонтанная крапивница (ХСК)», группой сравнения по частотному распределению аллелей гена DRB1 явились условно здоровые доноры. Пациенты обследовались и получали терапию в условиях специализированного аллергологического стационара ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России согласно Клиническим рекомендациям, действующим в указанные периоды времени с использованием стандартных клинико-лабораторных, инструментальных и методов анкетирования валидными опросниками.

Положения, выносимые на защиту

1. Сформировано понятие «Фенотип тяжелой крапивницы». К характеристикам фенотипа относятся отсутствие ответа на H1-АГП ($p < 0.001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0,016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), выявление антигена H. pylori ($p = 0,01$).

2. Углубленное обследование, проводимое без показаний, не влияет на формирование диагностической концепции и выбор терапии пациентов с ХСК и не должно выполняться в качестве рутинного или скринингового.

3. При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 ($RR = 1,395$; $p < 0,001$) и HLA-DRB1*14 ($RR = 1,421$; $p = 0,011$) у пациентов с ХСК. ХСК ассоциирована с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом ($p = 0,048$). Частота аллеля T полиморфизма C1858T (rs2476601) у пациентов с ХСК встречается достоверно чаще ($p = 0,027$).

4. Предложен положительный и отрицательный прогностический маркер эффективности ГИБТ: высокий базальный уровень общего IgE является маркером быстрого и эффективного ответа на терапию Омализумабом, в то время как низкий характерен для пациентов с медленным ответом и без ответа.

5. Выявлен потенциал изменения режимов и доз ГИБТ при ХСК.

6. Омализумаб оказал болезнь-модифицирующее действие у половины пациентов с полным ответом на терапию и привел к ремиссии ХСК сроком от 3 до 53 месяцев.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты получены на сертифицированном оборудовании, показана их воспроизводимость; теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации; идея базируется на анализе практики, обобщении передового опыта; использовано сравнение данных, полученных автором и других исследователей по рассматриваемой тематике; установлено качественное и количественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными независимыми источниками по данной тематике; использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, группы обследованных подобраны правильно, их численность достаточна для выработки обоснованных заключений.

Результаты исследования докладывались и обсуждались на всероссийской конференции «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача» (25 февраля 2016 г., Москва); международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (30 мая – 01 июня 2016 г., Казань, Россия); обучающей Европейской школе по крапивнице GA2LEN «Искусство лечения хронической крапивницы» (02 июня 2016 г., Казань, Россия); XIV международном конгрессе РААКИ «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (22-24 марта 2017, Москва); межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (15-16 ноября 2019 г., Казань); EAACI Congress. Vienna, Austria, 11-15 June 2016.; национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (28 февраля – 01 марта 2019 г., Москва, Россия); 15-м международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (22 – 24 мая 2019 года, Москва, Россия); 16-м международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии в формате онлайн (24 – 27 июня 2020 г., Москва, Россия; научно-образовательном мероприятии «Крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов» (19-20 ноября 2020 года, Москва, Россия); XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC2020 (11 – 13 марта 2020 г, Москва, Россия); научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (22-24 октября 2020 г. Санкт-Петербург, Россия); научно-образовательном форуме с международным участием «Современные вызовы и научные прорывы в аллергологии и иммунологии» и шестой школе для врачей «Пациент-ориентированные подходы: трансляционная медицина и реальная клиническая практика» в гибридном формате (10-11 июня 2021 года, Саратов, Россия); конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Иммунологии (01-05 июня 2019, Лиссабон, Португалия); конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Иммунологии 06-08 июня 2020 (Лондон,

Великобритания); 5-th GA2LEN GLOBAL URTICARIA FORUM. 1-2 December 2020, Berlin. (Hybrid format); GA2LEN UCARE (Urticaria conference) 9-11 December 2019, Hiroshima, Japan (Hybrid format).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Клиническая иммунология, аллергология – медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета и его нарушений.

Публикации

По результатам исследования автором опубликованы 39 работ, в том числе 9 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соисканий ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 20 иных публикаций по результатам исследования, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 5 зарубежных конференций).

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу в монографическом стиле, изложена на 254 страницах печатного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, а также из обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа содержит 43 таблицы и 66 рисунков. Библиографический указатель включает 389 источников, из них 56 отечественных и 333 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в отделении аллергологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2003–2019 гг. в условиях реальной клинической практики. В изучаемую группу всего включен 381 пациент (Рисунок 1). Все пациенты находились на стационарном обследовании и лечении с диагнозом: «Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница». Критериями исключения были уртикарный васкулит, изолированная физическая крапивница, пруриго, многоформная экссудативная эритема, папулезная крапивница, мастоцитоз,

наследственный АО, онкологические и психические заболевания, а также сопутствующие декомпенсированные соматические заболевания сердечно-сосудистой системы, неврологические, гематологические, желудочно-кишечные.

Для изучения многофакторной характеристики пациентов с ХСК из общей группы (n=381) отобрано 317 пациентов. Оценивались демографические, анамнестические данные заболевания; лабораторные показатели; данные аллергологического обследования; данные инструментального исследования; эффективность Н1-АГП; оценка тяжести заболевания в момент обследования и последующего наблюдения. Исследование было ретроспективным однократным (Рисунок 1).

Для изучения специфичностей гена DRB1 из общей группы (n=381) отобрано 226 пациентов с ХСК, в группу сравнения вошло 108 условно здоровых доноров без диагноза ХСК. Исследование было проспективным однократным (Рисунок 1).

В группу по исследованию ОНП из общей группы (n=381) отобран 101 пациент, в группу сравнения вошло 108 условно здоровых доноров без диагноза ХСК. Исследование было проспективным однократным (Рисунок 1).

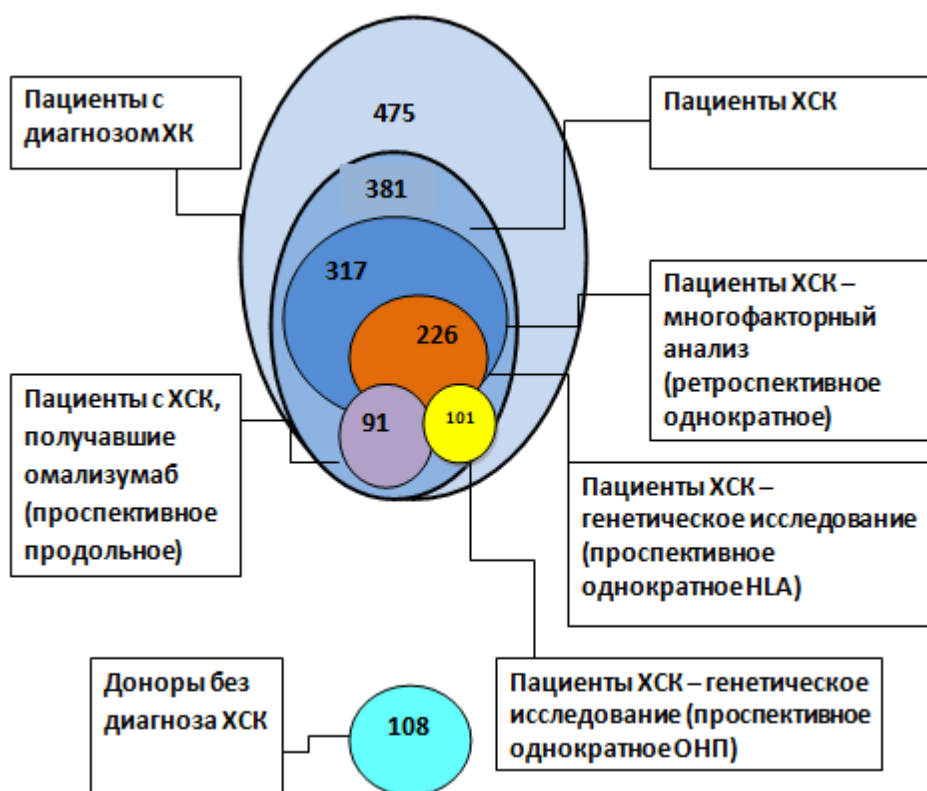


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для изучения особенностей терапии пациентов с ХСК Омализумабом проведено проспективное продольное исследование, в которое из общей группы (n=381) отобран 91

пациент (Рисунок 1), получавших терапию Омализумабом (Ксоларом®) в отделении аллергологии ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» с апреля 2014 года по май 2019 года. Для мониторинга течения болезни и эффективности терапии использовалась балльная система UAS7 (Urticaria Activity Score 7). Пациенты получали Омализумаб (Ксолар®) в соответствии с официальной инструкцией. Решение об изменении дозы и/или интервала принималось на основании решения врачебной комиссии и разрешения этического комитета клиники ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» от 25.04.2014 (протокол № 4).

Методики исследования

Методика теста с аутосыворткой

Кровь забирается в стерильных условиях из кубитальной вены в стеклянные пробирки без присадок. Кровь оставляется при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего центрифугируется в течение 10 минут, с использованием стендовой центрифуги с относительной центробежной силой 400–500 g. Тестирование проводится на сгибательной поверхности предплечья, исключая запястья и места, где в предыдущие 48 часов были волдыри. Расстояние между каждой инъекцией – не менее 3–5 см. Тестируемый участок кожи обрабатывается антисептиком. Затем внутрикожно вводят 50 µl (0,05 мкл) неразведенной аутологичной сыворотки и аналогичные объемы стерильного физиологического раствора (отрицательный контроль) и гистамина (положительный контроль) в концентрации 10 µg/ml. Положительным считается кожный тест, если диаметр гиперемизированного волдыря превышает на 1,5 мм отрицательный тест-контроль через 30 минут. Тест с аутосыворткой не подлежит интерпретации, если тест-контроль положительный или тест с гистамином отрицательный. При выполненных условиях чувствительность и специфичность теста оценивается как 65–81% и 71–78% соответственно.

Методика исследования специфичностей гена DRB1

Выделение ДНК проводилось из 0,5 мл крови, взятой с EDTA, по методу Higuchi (R.Higuchi, H.Erlich 1989). Амплификацию проводили на многоканальном термоцикле «MC2» (АО «ДНК-Технология», г. Москва). Типирование локуса DRB1 проводилось в два этапа. Во время первого раунда геномная ДНК амплифицировалась в двух различных пробирках. В первой пробирке использовалась пара праймеров, амплифицирующая все известные аллели гена DRB1 (праймеры DRB_sen и DRB_as), а во второй – пара праймеров амплифицирующая только аллели, входящие в группы DR3, DR5, DR6, DR8 (праймеры DRB_3568s и DRB_as). Описанным методом определяли 14 специфичностей гена DRB1: *01, *03, *04, *08, *09, *10, *17, *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16.

Методика исследования ОНП

Исследовались ОНП в генах CTLA4, RTPN22, APOA5, TNF методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В основе работы набора реагентов лежит принцип амплификации ДНК методом ПЦР. Процесс амплификации заключается в серии повторяющихся циклов температурной денатурации ДНК, отжига праймеров комплементарных специфическому участку ДНК и последующей достройке полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой.

Методика оценки эффективности предшествующей антигистаминной терапии

Оценка эффективности предшествующей антигистаминной терапии в стандартных дозах для Н1-АГП первого поколения, а также в стандартных и в увеличенных дозах для Н1-АГ препаратов второго поколения, проводилась на основании ретроспективного анализа динамики основных клинических симптомов ХСК (волдыри и кожный зуд). Решение о назначении увеличенных доз Н1-АГП принималось после утверждения врачебной комиссией клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» МЗ РФ и подписания информированного согласия пациентами.

Методика анализа применения ГКС терапии

На основании анализа медицинской документации выявлялся факт кратковременного (3–10 дней) или длительного применения системных ГКС, как показатель тяжести заболевания и неэффективности Н1-АГП.

Методика анализа эффективности Омализумаба

Анализ проводился по изменению индекса активности крапивницы UAS7 (в баллах) в исходной и последующих точках. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 часа за 7 последовательных дней.

Методика анализа скорости наступления эффекта и длительности ремиссии

Проводилась на основании данных дневника самоконтроля пациентов и их осмотра во время очередного визита перед введением Омализумаба или телефонного визита после окончания терапии Омализумабом (в неделях).

Методика анализа переносимости Омализумаба

Анализ проводился по оценке нежелательных явлений у пациентов, получавших ГИБТ, отражаемых в медицинской документации и дневниках контроля крапивницы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многофакторный анализ пациентов с ХСК

В исследование включены 317 пациентов с диагнозом ХСК, из них 236 женщин (74%), 81 мужчина (26%). Преобладание женщин может быть объяснено данными об экспрессии тучными клетками рецепторов для половых гормонов, при этом эстрогены повышают высвобождение гистамина из тучных клеток крыс и сенсibilизированных базофилов человека путем IgE-зависимой и IgE-независимой активации этих клеток. Прогестерон и тестостерон подавляют секрецию тучными клетками, прогестерон также подавляет гистаминовысвобождение из периферических базофилов пациентов с ХСК.

Минимальный и максимальный возраст пациентов – 15 и 79 лет, средний возраст по группе составил $42,36 \pm 14,06$ года (Mediana – 41,00; интерквартильный размах 32,00–52,00). Преобладали лица трудоспособного возраста от 21 до 60 лет. В исследовании наблюдались пациенты с длительностью заболевания от 6 месяцев до 48 лет. Почти 70% пациентов страдали крапивницей в сроки от 6 месяцев до 5 лет. Медиана дебюта заболевания составила 34,00 (интерквартильный размах 23,25–45,00) года.

Атопические заболевания (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия) выявлены у 21% пациентов с ХСК, эта ассоциация носила характер коморбидности. Ни у одного пациента выявленная сенсibilизация не была связана с обострением и персистенцией ХСК.

При сборе анамнеза в группе 196 пациентов проводилась оценка жалоб и симптомов, указывающих на неспецифическое воспаление, признаки аутоиммунных заболеваний и, в том числе, уртикарный васкулит (Таблица 1). Особенное внимание уделялось следующим симптомам и состояниям: артралгия, миалгия, лихорадка, фотодерматит, признаки кожного васкулита, ливедо, витилиго. Упомянутые признаки могут указывать на аутоиммунные коморбидные состояния и опосредованно на аутоиммунный II b вариант патогенеза ХСК.

В настоящее время аутоиммунная теория патогенеза ХСК получает все больше доказательств. Косвенным доказательством является частота аутоиммунной коморбидности у пациентов с ХСК. Популяционная распространенность аутоиммунных заболеваний составляет $\leq 1\%$, в то время как у пациентов с ХСК $\geq 1\%$. Органоспецифические заболевания чаще встречаются при ХСК, нежели системные. Более 15% пациентов с ХСК имеют семейный анамнез аутоиммунных заболеваний.

Таблица 1 – Количество пациентов с жалобами и симптомами, указывающими на неспецифическое воспаление, признаки аутоиммунных заболеваний и вероятный уртикарный васкулит

Жалобы и симптомы	(n = 196)
Артралгия	
да	41 (20,9%)
нет	155 (79,1%)
Миалгия	
да	6 (3,1%)
нет	190 (96,9%)
Лихорадка	
да	37 (18,9%)
нет	159 (81,1%)
Фотодерматит	
да	17 (8,7%)
нет	179 (91,3%)
Симптомы кожного васкулита	
да	50 (25,5%)
нет	146 (74,5%)
Ливедо сетчатое	
да	19 (9,7%)
нет	177 (90,3%)
Витилиго	
да	4 (2,0%)
нет	192 (98,0%)

Терапия пациентов с ХСК

Терапия традиционно начинается с приема Н1-АГП второго поколения в стандартной дозе, при неэффективности или недостаточной эффективности доза увеличивается до 4-кратной. С 2014 года стало возможным применять Омализумаб для лечения ХСК, с 2018 года это третий этап терапии согласно клиническим рекомендациям. До 2018 года пациенты получали лечение монтелукастом и Н2-АГП, указанное в клинических рекомендациях как третий этап терапии ХСК, в следующей редакции клинических рекомендаций по ведению ХСК эти препараты исключены из этапной терапии и могут применяться ограниченно по показаниям. На любом этапе лечения в случае тяжелого обострения возможно применение системных ГКС короткими курсами. Но в условиях клинической практики пациенты часто получают длительные курсы ГКС терапии в связи с неэффективностью Н1-АГП и тяжелым течением крапивницы.

В группе пациентов (n=317) отмечена значительная доля (42%), не отметивших эффекта от приема Н1-АГП (Рисунок 2).

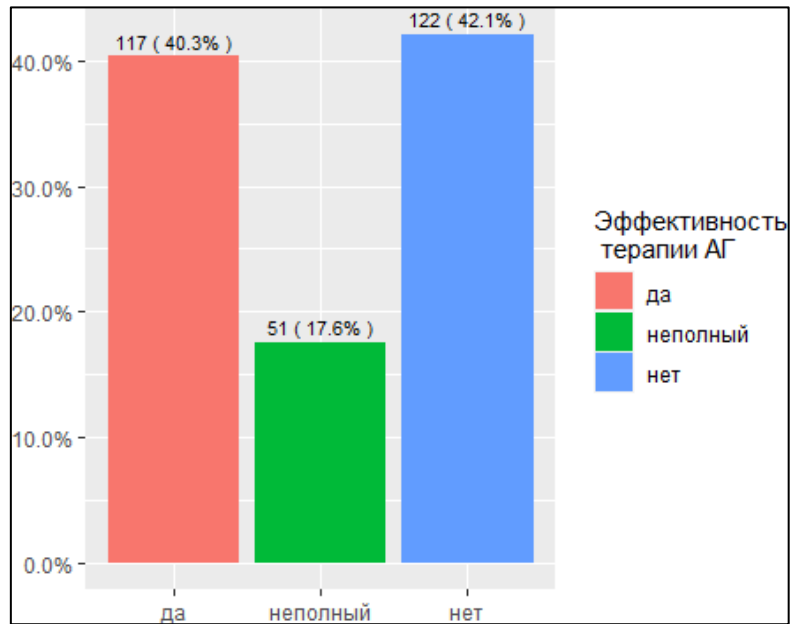


Рисунок 2 – Эффективность терапии ХСК Н1-АГП

В этой же группе (n=317) есть данные о 203 пациентах, получавших или не получавших системные ГКС. Абсолютное большинство обследованных (94%) имели опыт применения ГКС (как короткими, так и длительными курсами) в связи с тяжелыми обострениями ХСК, подтвержденный медицинскими документами (Рисунок 3).

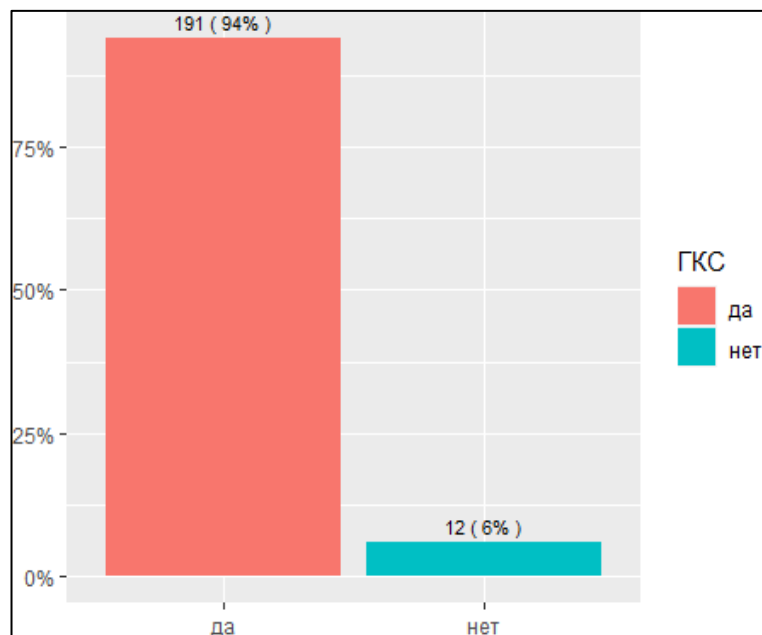


Рисунок 3 – Опыт применения системных ГКС у пациентов с ХСК

Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с ХСК

Отклонение того или иного показателя клинического (общего) анализа крови выявлено почти у половины из 196 пациентов. Основные изменения: лейкоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг, моноцитоз и эозинофилия. Эти отклонения не являлись клинически значимыми и не повлекли за собой изменения диагностической и терапевтической концепций.

Биохимическое исследование сыворотки крови проведено всем пациентам с ХСК. Отклонения от референсных значений не были клинически значимыми, не привели к выявлению причины заболевания, не повлияли на выбор терапии, не были связаны с тяжестью заболевания.

Исследование уровня IgG антител к ТПО (АТ к ТПО), тиреотропного гормона (ТТГ) у пациентов с ХСК, представляет интерес в связи с высокими цифрами коморбидности ХАИТ. АТ к ТПО в настоящее время рассматриваются как возможный биомаркер длительности течения крапивницы и указывают на аутоиммунный патомеханизм развития заболевания. Многие исследователи предполагают, что антитиреоидные IgG антитела, по-видимому, не принимают непосредственного участия в дегрануляции тучных клеток, но могут повышать чувствительность тучных клеток к активирующим сигналам. Выявление антитиреоидных IgG антител скорее указывает на сопутствующее коморбидное аутоиммунное заболевание. Хроническое воспаление нарушает нормальную архитектуру щитовидной железы (ЩЖ) и приводит к высвобождению секвестрированных аутоантигенов, которые вызывают аутоиммунный ответ с формированием иммунных комплексов с белками ЩЖ, последующей активацией классического пути комплемента и дегрануляцией тучных клеток. АТ к ТПО выявлены у 22,5% обследованных пациентов, у 17% выявлены повышенные уровни ТТГ, указывающие на гипотиреоз и необходимость гормонозаместительной терапии. Диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит» впервые выставлен 40 пациентам обследованной группы (Таблица 2).

Таблица 2– Исследование уровня антител к ТПО, ТТГ и выявления пациентов ХСК с ХАИТ

Показатели	(N = 196)
IgG АТ к ТПО	
Выше референсных значений	40/178 (22,5%)
Ниже референсных значений	138/178 (77,5%)
Нет данных	18 (9,18%)
ТТГ	
Выше референсных значений	31/182 (17,0%)

Продолжение Таблицы – 2

Ниже референсных значений	151/182 (82,0%)
Нет данных	27 (13,8%)
ХАИТ	
Да	40/168 (23,8%)
Нет	128/168 (76,2%)
Нет данных	28 (14,29%)

Большинству пациентов проведена эзофагогастродуоденоскопия. При эндоскопическом исследовании у всех пациентов выявлены те или иные изменения желудочно-кишечного тракта (от поверхностного гастрита у 12/7%, до язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения у 2/1%). У 52/43,3% из 120 пациентов выявлен *H. pylori*. При наличии показаний проводилась антихеликобактерная эрадикационная терапия.

Тест с аутосывороткой проведен всего 87 пациентам с ХСК из 317, остальным не удалось провести этот тест в связи с невозможностью отмены Н1-АПП, что является условием проведения теста; у 45% пациентов тест оказался положительным.

Многофакторный анализ пациентов с различной степенью тяжести ХСК

В результате анализа степени тяжести ХСК в группе из 317 пациентов выявлено преобладание тяжелой формы у 153 (48,3%) пациентов (Рисунок 3). Разделение пациентов по степени тяжести проведено на основании оценки состояния пациента в период обострения по валидированному опроснику UAS 7. Суммарный балл за 7 дней 28–42 балла соответствует тяжелому течению заболевания, 16-27 баллов – средне-тяжелому, 7-15 баллов – легкому течению, 1-6 баллов – хорошо контролируемому заболеванию, 0 баллов – полному отсутствию симптомов (Рисунок 4).

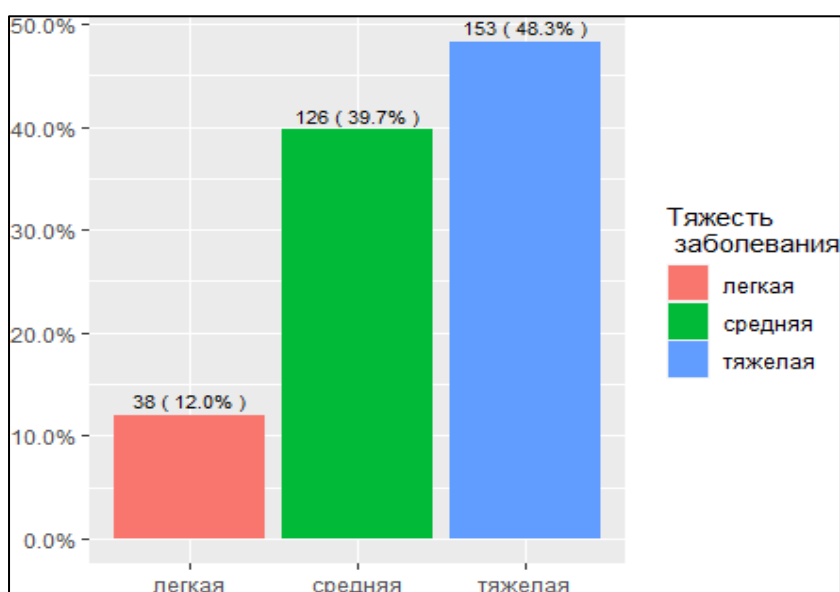


Рисунок 4 – Тяжесть крапивницы

Анализ связи тяжести заболевания с клиническими данными

Тяжесть заболевания не связана с возрастом пациентов в дебюте ХСК, длительностью ХСК, наличием АО, но связана с женским полом ($p=0,011$), отсутствием ответа на Н1-АГП первого и второго поколений ($p<0,001$), признаками неспецифического воспаления, аутоиммунных заболеваний, в том числе, уртикарного васкулита, в случаях, когда присутствовал один и/или более симптом. Группа тяжелого течения характеризуется достоверно более частым выявлением этих симптомов (Таблица 3).

Таблица 3 – Симптомы неспецифического воспаления у пациентов ХСК с разной степенью тяжести заболевания ($n=196$)

Симптомы неспецифического воспаления	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Да	5 (19,2)	44 (42,7)	40 (59,7)	0,001
Нет	21 (80,8)	59 (57,3)	27 (40,3)	

Проведен анализ связи тяжести ХСК с сопутствующей индуцируемой крапивницей. У пациентов с ХСК и сопутствующей индуцируемой крапивницей ($n=196$) достоверно чаще встречается более тяжелое течение заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Тяжесть ХСК и сопутствующая индуцированная крапивница ($n=317$)

Индуцированная крапивница	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая (%)	
Да	1 (5,9)	3 (4,8)	20 (20,0)	0,015
Нет	16 (94,1)	59 (95,2)	80 (80,0)	

Проведен анализ связи тяжести ХСК с ХАИТ. У пациентов с ХСК и ХАИТ достоверно чаще встречается тяжелое течение заболевания ($p=0,006$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Тяжесть ХСК и сопутствующий ХАИТ ($n=317$)

ХАИТ	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Да	4 (18,2)	8 (7,9)	27 (23,5)	0.006
Нет	18 (81,8)	93 (92,1)	88 (76,5)	

У пациентов с ХСК *H.pylori* достоверно чаще выявляется при средней тяжести и тяжелом течении крапивницы (Таблица 6).

Таблица 6 – Тяжесть ХСК и выявление *H.pylori* (n=52)

H. pylori	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
H.pylori +	3 (18,8)	27 (39,7)	22 (61,1)	0,010

Анализ связи выявленных изменений в ОАК со степенью тяжести ХСК позволил связать тяжелое течение с более частым выявлением лейкоцитоза (p=0,016). Необходимо отметить, что пациенты этой группы чаще требовали терапии ГКС, на фоне которой мог появляться обратимый лейкоцитоз (лейкемоидная реакция).

Выходящие за пределы референсных значений показатели биохимического анализа крови общий белок, альфа1 глобулины, альфа2 глобулины, гамма-глобулины, мочевины, креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин одинаково часто встречались во всех трех группах (легкого, средней тяжести и тяжелого течения).

Анализ связи иммунологических показателей позволил сделать заключение о более частом выявлении повышенного уровня СРБ у пациентов с тяжелым течением ХСК (n=196) (Таблица 7).

Таблица 7 – Связь иммунологических показателей с тяжелым течением ХСК (n=196)

Иммунологический показатель	Отношение к референсным значениям	Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
СРБ	Выше референсных значений	1 (7,7)	10 (14,9)	19 (36,5)	0,009
	В пределах референсных значений	12 (92,3)	57 (85,1)	33 (63,5)	
РФ	Выше референсных значений	2 (22,2)	14 (33,3)	11 (30,6)	0,845
	В пределах референсных значений	7 (77,8)	28 (66,7)	25 (69,4)	
Криоглобулины	Отрицательный результат	8 (88,9)	39 (95,1)	37 (97,4)	0,431
	Положительный результат	1 (11,1)	2 (4,9)	1 (2,6)	

Продолжение Таблицы 7

АТ к двуспиральной ДНК	В пределах референсных значений	6 (85,7)	29 (69,0)	32 (74,4)	0,721
	Выше референсных значений	1 (14,3)	13 (31,0)	11 (25,6)	
ЦИК	В пределах референсных значений	6 (66,7)	32 (80,0)	24 (63,2)	0,242
	Выше референсных значений	3 (33,3)	8 (20,0)	14 (36,8)	
АСЛ-О	Выше референсных значений	1 (11,1)	19 (33,3)	16 (38,1)	0,339
	В пределах референсных значений	8 (88,9)	38 (66,7)	26 (61,9)	
АНФ	Отрицательный	7 (100,0)	29 (72,5)	24 (63,2)	0,142
	Положительный		11 (27,5)	14 (36,8)	
p-ANCA	В пределах референсных значений	8 (100,0)	36 (90,0)	29 (93,5)	0,840
	Выше референсных значений		4 (10,0)	2 (6,5)	
IgG	Ниже референсных значений	4 (66,7)	12 (37,5)	10 (45,5)	0,451
	В пределах референсных значений	2 (33,3)	20 (62,5)	12 (54,5)	
IgM	Вне пределов референсных значений	2 (33,3)	3 (9,4)	3 (13,6)	0,224
	В пределах референсных значений	4 (66,7)	29 (90,6)	19 (86,4)	
IgA	Вне пределов референсных значений	1 (16,7)	5 (15,6)	5 (22,7)	0,884
	В пределах референсных значений	5 (83,3)	27 (84,4)	17 (77,3)	
IgE общий	Выше пределов референсных значений	11 (52,4)	30 (36,1)	19 (37,3)	0,402
	В пределах референсных значений	10 (47,6)	53 (63,9)	32 (62,7)	

Выявленные отклонения в результатах иммунологического исследования сыворотки крови не имели критического значения, не явились основанием для подтверждения диагноза аутоиммунного или иного иммунозависимого заболевания.

Не получено данных о связи результатов теста с аутосывороткой с тяжестью заболевания.

Для тяжелого течения ХСК характерно отсутствие ответа на Н1-АГП первого и второго

поколений ($p < 0,001$) и потребность в системных ГКС (Таблица 8, Таблица 9).

Таблица 8 – Тяжесть заболевания и эффективность Н1-АГП (n=196)

Эффективность АГ препаратов		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Эффективность АГ 1 поколения	да	12 (60,0)	37 (46,2)	11 (19,6)	<0,001
	неполная	3 (15,0)	11 (13,8)	5 (8,9)	
	нет эффекта	5 (25,0)	32 (40,0)	40 (71,4)	
Эффективность АГ 2 поколения	да	17 (81,0)	71 (77,2)	24 (42,9)	<0,001
	неполная	3 (14,3)	14 (15,2)	13 (23,2)	
	нет эффекта	1 (4,8)	7 (7,6)	19 (33,9)	

Таблица 9 – Тяжесть заболевания и эффективность Н1-АГП, потребность в системных ГКС (n=317)

Эффективность терапии		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Эффективность терапии Н1-АГ препаратами	да	22 (66,7)	71 (61,7)	24 (16,9)	<0,001
	неполная	4 (12,1)	23 (20,0)	24 (16,9)	
	нет эффекта	7 (21,2)	21 (18,3)	94 (66,2)	
Потребность в ГКС терапии	да	16 (76,2)	53 (96,4)	122 (96,1)	0,006
	нет	5 (23,8)	2 (3,6)	5 (3,9)	

Таким образом, для тяжелой формы ХСК, как одного из клинических фенотипов, характерно: женский пол ($p=0,011$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p=0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p=0,006$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p=0,001$), более частое выявление лейкоцитоза ($p=0,016$), антигена H.pylori ($p=0,01$), отсутствие ответа на Н1-АГП ($p<0,001$), потребность в системных ГКС ($p=0,006$). Тяжелое течение крапивницы может быть основанием для сокращения сроков подбора терапии. Выделение этой фенотипической группы и внесение ее в будущие регистры ХСК позволит оценивать потребность в ГИБТ и проводить экономический расчет для обеспечения необходимым лечением этой группы пациентов. В данной работе проведено расширенное обследование пациентов с ХСК. Общей рекомендацией остается проведение обследования согласно текущим клиническим рекомендациям. Расширение спектра обследования должно основываться на предполагаемом патогенезе заболевания, данных анамнеза и осмотра пациентов.

Генетическое исследование

Проведен сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов с ХСК и условно здоровых доноров (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов с ХСК (n=226) и условно здоровых доноров (n=108)

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*01	40	17,70	20	18,52	0,982	0,879
DRB1*03	40	17,70	21	19,44	0,962	0,762
DRB1*04	76	33,63	13	12,04	1,395	0,000
DRB1*07	48	21,24	28	25,93	0,915	0,403
DRB1*08	9	3,98	5	4,63	0,948	0,776
DRB1*09	12	5,31	5	4,63	1,046	1,000
DRB1*10	3	1,33	4	3,70	0,28	0,219
DRB1*11	50	22,12	30	27,78	0,902	0,274
DRB1*12	8	3,54	4	3,70	0,985	1,000
DRB1*13	53	23,45	28	25,93	0,957	0,683
DRB1*14	16	7,08	1	0,93	1,421	0,015
DRB1*15	46	20,35	28	25,93	0,898	0,262
DRB1*16	22	9,73	9	8,33	1,054	0,841

При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 (RR=1,395; $p<0,001$) и HLA-DRB1*14 (RR=1,421; $p=0,011$) у пациентов ХСК.

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК с учетом известных предрасполагающих/защитных вариантов гена DRB1 HLA II класса. Применено понятие группа высокого риска (ГВР) или маркер-маркер (mm), если в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1 из группы DRB1: *01,*03,*04,*08,*09,*10; группа низкого риска (ГНР) или немаркер-немаркер (nn), в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1: *07,*11,*12,*13,*14,*15,*16; группа промежуточного риска (ГПР) или маркер-немаркер (mn), если в генотипе один вариант был из группы DRB1: *01,*03,*04,*08,*09,*10 а другой – из группы DRB1: *07,*11,*12,*13,*14,*15,*16 (Таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей DRB1 HLA II у пациентов с ХСК (n=42) и условно здоровых доноров (n=13) с вариантами генов GBP/mm

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*1	13	30,95	6	46,15	0,849	0,336
DRB1*3	17	40,48	7	53,85	0,878	0,525
DRB1*4	32	76,19	4	30,77	1,689	0,006
DRB1*8	5	11,90	1	7,69	1,104	1,000
DRB1*9	6	14,29	1	7,69	1,143	1,000
DRB1*10	1	2,38	4	30,77	0,244	0,009

Распределение специфичностей аллелей DRB1 HLA II у пациентов с ХСК и условно здоровых доноров с вариантами генов GBP/mm характеризуется преобладанием специфичности *04 у пациентов ХСК ($p=0,006$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Сравнительный анализ встречаемости аллелей DRB1 у пациентов с ХСК (n=106) и условно здоровых доноров (n=45), ГПР/mm

HLA-DRB1	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*01	27	25,47	14	31,11	0,917	0,549
DRB1*03	23	21,70	14	31,11	0,854	0,223
DRB1*04	44	41,51	9	20,00	1,312	0,015
DRB1*07	20	18,87	8	17,78	1,022	1,000
DRB1*08	4	3,77	4	8,89	0,701	0,239
DRB1*09	6	5,66	4	8,89	0,846	0,486
DRB1*10	2	1,89	0	0,00	1,433	1,000
DRB1*11	24	22,64	10	2,22	1,007	1,000
DRB1*12	3	2,83	1	2,22	1,070	1,000
DRB1*13	23	21,70	9	0,00	1,030	1,000
DRB1*14	8	7,55	1	2,22	1,288	0,281
DRB1*15	21	19,81	11	4,44	0,919	0,521
DRB1*16	7	6,60	5	1,11	0,819	0,343

У пациентов с ХСК с вариантами генов ГПР/mm наиболее часто в сравнении с условно

здоровыми донорами встречается специфичность *04 (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ распределения специфичностей гена DRB1 у пациентов с ХСК (n=78) и условно здоровых доноров (n=50) с вариантами генов ГНР/nn

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*07	28	35,90	20	40	0,933	0,709
DRB1*11	26	33,33	20	40	0,891	0,457
DRB1*12	5	6,41	3	6	1,027	1,000
DRB1*13	30	38,46	19	38	1,008	1,000
DRB1*14	8	10,26	0	0	1,714	0,022
DRB1*15	25	32,05	17	34	0,966	0,849
DRB1*16	15	19,23	4	8	1,366	0,125

Распределение специфичностей аллелей DRB1 HLA II у пациентов с ХСК и условно здоровых доноров с вариантами генов ГНР/nn характеризуется преобладанием специфичности *14 у пациентов ХСК (p=0,022).

Таким образом, по результатам проведенного исследования выявлена ассоциация ХСК с HLA аллелями DRB1*04, *14.

Проведен сравнительный анализ ОНП CTLA4, RTPN22, APOA5, TNF у пациентов с ХСК и условно здоровых доноров (Таблица 14).

Таблица 14 – Распределение частот аллелей генов CTLA4 (rs231775, rs3087243), RTPN22 (rs2476601), APOA5 (rs662799), TNF (rs361525, rs1800629) у пациентов с ХСК (n=101) и условно здоровых доноров (n=108)

Ген	rs	Аллели	Донор n (%)	ХСК n (%)	p
CTLA4	rs231775	A A	35 (32,4)	31 (30,7)	0,746
		A G	55 (50,9)	49 (48,5)	
		G G	18 (16,7)	21 (20,8)	
CTLA4	rs3087243	A A	18 (16,7)	14 (13,9)	0,607
		G A	48 (44,4)	41 (40,6)	
		G G	42 (38,9)	46 (45,5)	

Продолжение Таблицы 14

PTPN22	rs2476601	C C	81 (75,0)	61 (60,4)	0,048
		C T	22 (20,4)	36 (35,6)	
		T T	5 (4,6)	4 (4,0)	
APOA5	rs662799	T C	12 (11,1)	12 (11,9)	1,000
TNF	rs361525	T T	96 (88,9)	89 (88,1)	0,336
		G A	14 (13,0)	8 (7,9)	
		G G	94 (87,0)	93 (92,1)	
TNF	rs1800629	A A	2 (1,9)	1 (1,0)	0,671
		G A	25 (23,1)	28 (27,7)	
		G G	81 (75,0)	72 (71,3)	

Частота встречаемости аллельных вариантов PTPN22 (SNP R620W, C1858T, rs2476601) выше у пациентов с ХСК, нежели у условно здоровых доноров ($p=0,048$).

Распределение аллелей гена PTPN22 (rs2476601) у пациентов с ХСК ($n=101$) и условно здоровых доноров ($n=108$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение аллелей гена PTPN22 (rs2476601) у пациентов с ХСК ($n=101$) и условно здоровых доноров ($n=108$)

Аллели	Донор n (%)	ХСК n (%)	p
C	103 (95,4)	97 (96,0)	1,000
T	27 (25,0)	40 (39,6)	0,027

Частота аллеля Т полиморфизма C1858T (rs2476601) встречается достоверно чаще ($p=0,027$) у пациентов с ХСК, чем у условно здоровых доноров.

Связь полиморфного варианта rs 2476601 гена PTPN 22 с демографическими, гендерными и клиническими характеристиками пациентов с ХСК отсутствует.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена PTPN22 при 20628A> G и 14943C> T может усиливать сывороточно-специфические IgE-ответы на TSST-1 и SEA, что может способствовать развитию ХК. Появление ОНП в гене PTPN22, кодирующем тирозиновые фосфатазы, может быть связано с нарушением сигнальных механизмов в тучных клетках и базофилах. Выявление этого ОНП у пациента может привести к выбору таргетной терапии пациентов с ХСК, нацеленной на коррекцию этих нарушений в тучных клетках и базофилах. Полиморфный вариант 1858C> T (или R620W, или rs2476601) гена PTPN22 связан с повышенным риском развития ХСК.

Результаты исследований.

Анализ группы пациентов хронической спонтанной крапивницей, получивших терапию Омализумабом

В обследованной группе (n=91) преобладали женщины (71,4%) с медианой возраста 46 лет; медиана возраста мужчин (28,6%) составила 42,5 года. Длительность заболевания: менее 1 года – 37 пациентов (40,7%); 1–5 лет – 41 пациент (45,1%); 5–10 лет – 7 пациентов (7,7%); свыше 10 лет – 6 пациентов (6,6%). Медиана количества госпитализаций в связи с обострениями ХСК в год составила 1. Среднее значение количества госпитализаций по поводу обострения ХСК в год – 1,75.

У 82 (90,1%) пациентов были жалобы на сопутствующие АО, у 9 (9,9%) АО в анамнезе не было. Это можно объяснить направлением специалистами и самостоятельным обращением в клинику Института иммунологии пациентов с тяжелым течением заболевания.

У 22 (25%) пациентов выявлена сопутствующая хроническая индуцированная крапивница (ХиндК). У 25 (27,5%) пациентов выявлены атопические заболевания (аллергический риноконъюнктивит сезонный и круглогодичный). У 20 (22,0%) из 91 пациентов выявлен аутоиммунный тиреоидит.

Внутрикожный тест с аутоывороткой проведен 54 пациентам, из них у 25 (46,3%) тест оказался положительным, у 29 (53,7%) отрицательным.

Медиана уровня общего IgE (n=83) составила 35,3 МЕ/мл (интерквартильный размах 11,0–100,0; мин 3,0-макс 2900 МЕ/мл) (Рисунок 5).

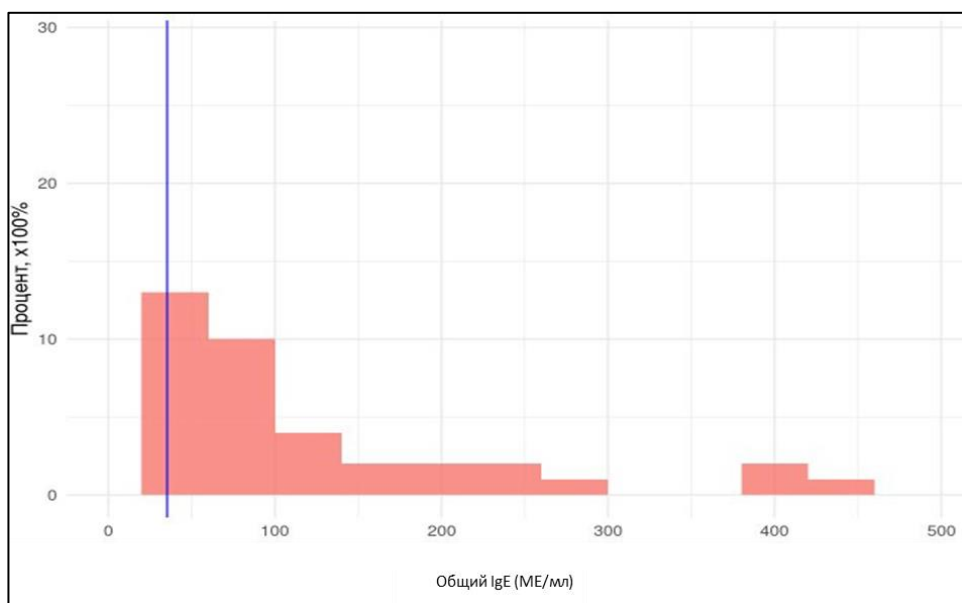


Рисунок 5 – Медиана уровня общего IgE

Уровень общего IgE ≤ 120 МЕ/мл 56 (67,5%), уровень общего IgE ≥ 120 МЕ/мл 27 (32,5%), нет данных у 8 (8,8%).

АТ к ТПО исследовались в разных лабораториях, отличающихся референсными значениями и единицами измерения, поэтому результаты оценивались в коэффициентах отношения значения АТ к ТПО к верхней границе референсного значения данной лаборатории, при этом коэффициент превышающий 1 означает повышенный уровень АТ к ТПО. Среднее значение уровня антител к ТПО (n=51) $14,90 \pm 44,58$; медиана составила 0,51 (интерквартильный размах 0,05–9,10), минимальное значение 0,01; максимальное – 291,25. При этом превышение референсных значений отмечено у 19 пациентов (37,3%), что выше популяционного значения, а отсутствие отклонений от референса – у 32 (62,7%) обследованных пациентов.

Пациенты, получавшие Н1-АГП 2 поколения в стандартных дозах, отмечали отсутствие эффекта в 83,5% случаях, неполный эффект в 16,5% случаях (Рисунок 5). Эскалация дозы проведена у 60 (65,9%) пациентов, при этом увеличения эффективности терапии не отмечено.

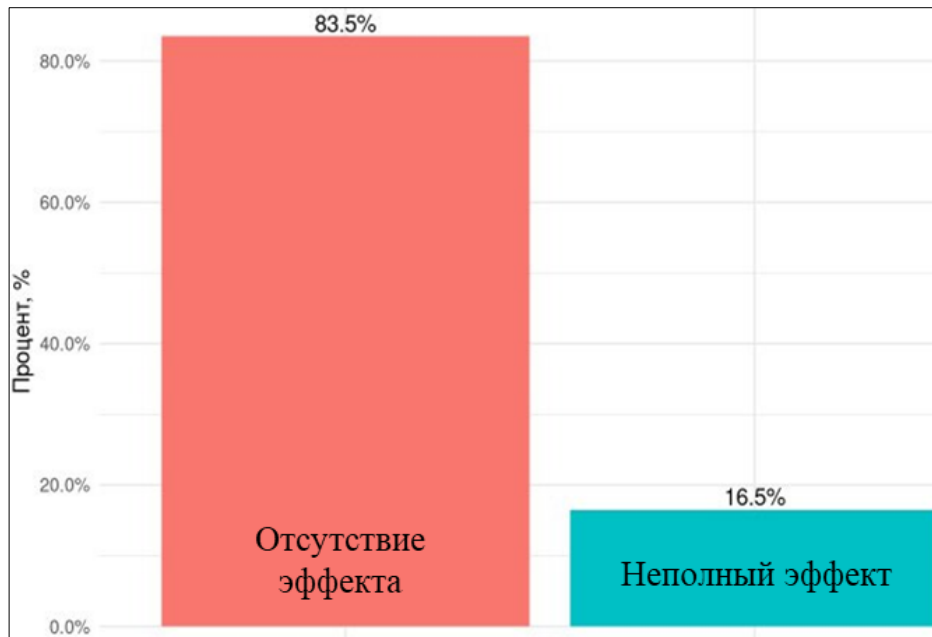


Рисунок 6 – Эффективность Н1-антигистаминных средств 2 поколения в лицензированных дозах

Большинство пациентов (92,3%) получали терапию ГКС в случае тяжелого обострения крапивницы, из них 44% лечились ГКС длительными курсами более 10 дней при невозможности стабилизировать состояние Н1-АГП 2 поколения. Терапию циклоспорином получали 5 пациентов в случае отсутствия эффекта Омализумаба.

Анализ результатов терапии Омализумабом пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Все пациенты (n=91) получали препарат третьей линии терапии ХСК Омализумаб в связи с неэффективностью первых двух линий. Лечение пациентов анализируемой группы начато в апреле 2014 года, конечная точка наблюдения – май 2019 года. Медиана введений Омализумаба составила 6 (интерквартильные размахи 3–13), минимум – 1, максимум – 55 (Рисунок 7). Введение – подкожная инъекция Омализумаба в дозе 300 или 150 мг.

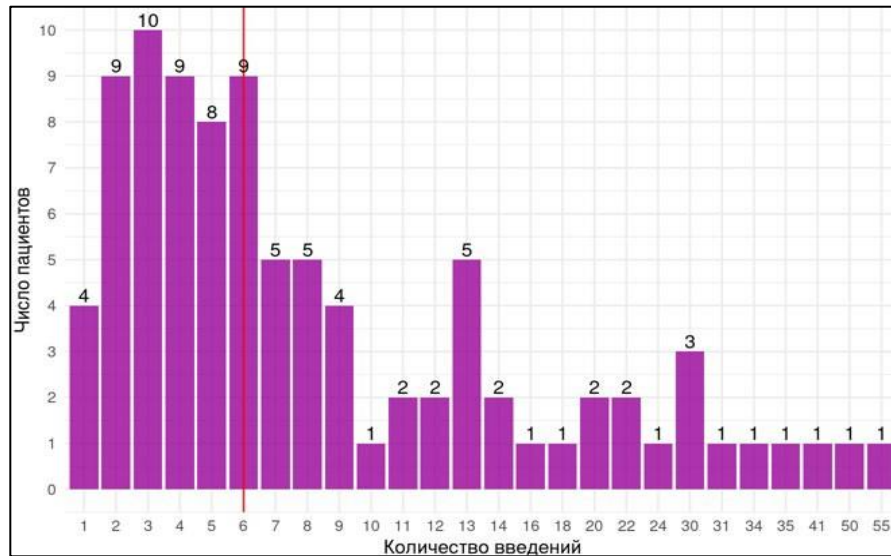


Рисунок 7 – Количество введений Омализумаба

Длительность терапии в группе составляет от 4 недель до 60 месяцев. Медиана – 8 недель (интерквартильный размах 4-16) (Рисунок 8).

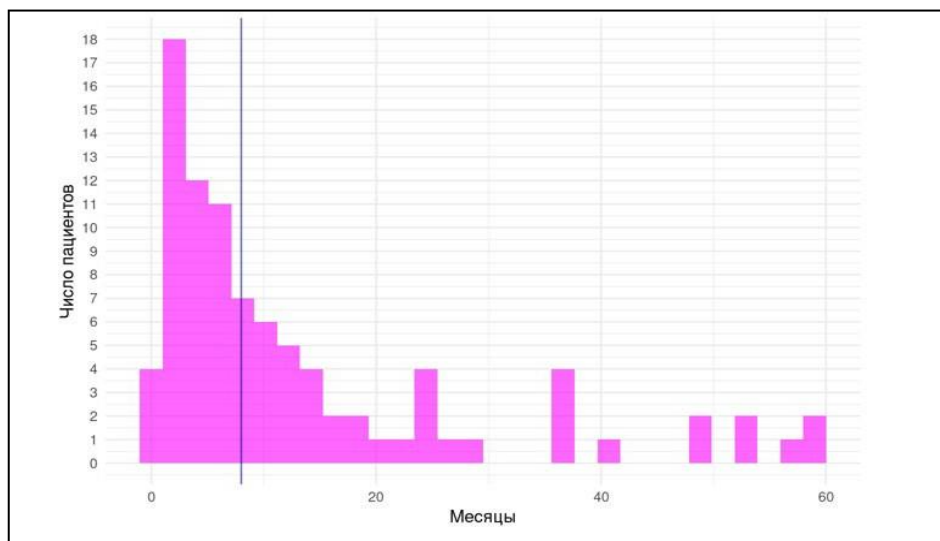


Рисунок 8 – Длительность терапии Омализумабом

Активность ХСК оценивалась до начала терапии Омализумабом, каждые 4 недели лечения, для закончивших лечение на разных этапах наблюдения (конечная точка) и в мае 2019 года (конечная точка для продолжающих терапию). До начала лечения медиана UAS7 составила 42 балла (интерквартильный размах 32–42 балла), на момент конечной оценки – медиана 0 (интерквартильный размах 0–5 баллов) (Рисунок 9, Рисунок 10).

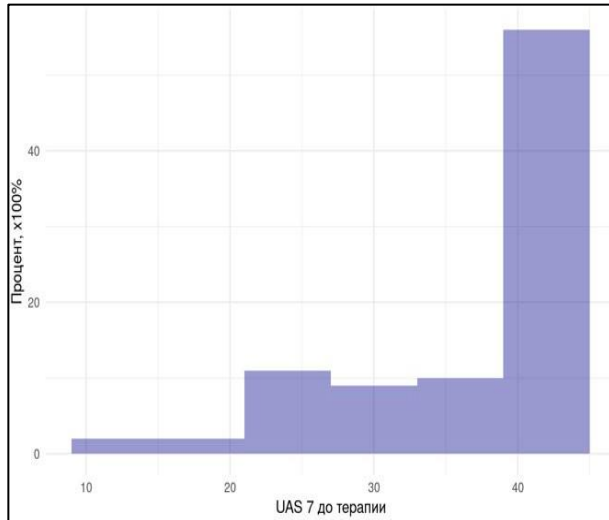


Рисунок 9 – Активность ХСК (UAS7) до начала терапии Омализумабом

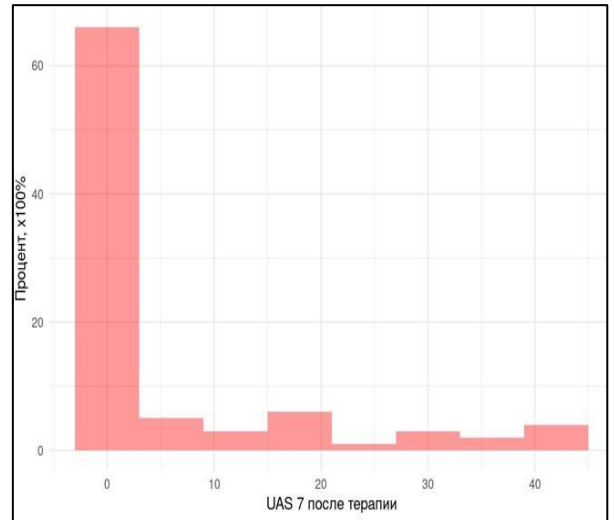


Рисунок 10 – Активность ХСК (UAS7) в конечной точке оценки

Эффективность терапии оценивалась по снижению индекса активности крапивницы UAS7. Полная эффективность – отсутствие высыпаний и кожного зуда (UAS7 0–3 балла), неполная – снижение (UAS7 4–28 баллов), отсутствие эффекта – нет снижения (UAS7 30–42 балла). Из 91 пациента у 81 (89%) наблюдался эффект.

У 62 (68%) отмечен полный эффект терапии, у 19 (21%) отмечен неполный эффект, у 10 (11 %) - отсутствие эффекта. Эти данные касаются всей группы пациентов (n=91) (Рисунок 11). У 50 (55%) пациентов эффект наступил в течение недели (Рисунок 12). Медиана скорости наступления эффекта (n=91) – 1 неделя. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2,2 недели. Медиана скорости наступления эффекта (в неделях) у пациентов, которые сделали 3 и более инъекций (75 человек) – 1 неделя. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2,42 недели. Не отмечено связи скорости наступления эффекта с результатами теста с аутосывороткой, уровнями АТ к ТПО.

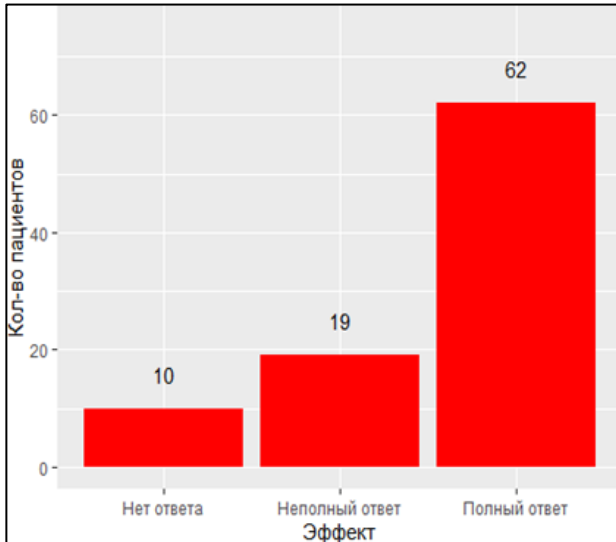


Рисунок 11 – Эффективность терапии
Омализумабом

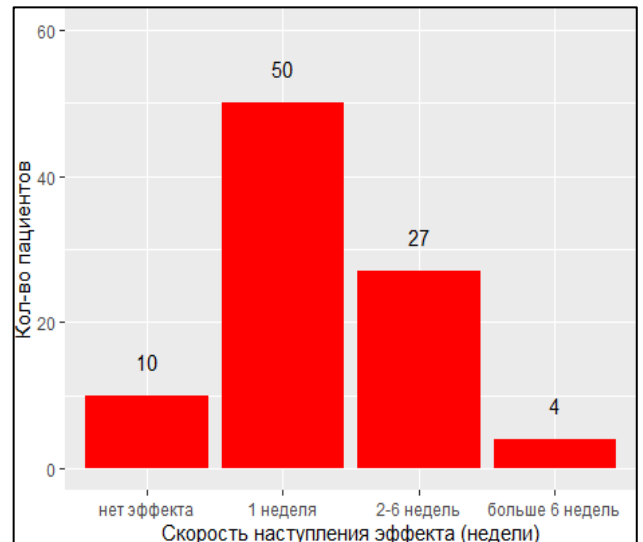


Рисунок 12 – Скорость наступления эффекта
(недели)

Эффективность терапии Омализумабом оценена с учетом длительности терапии, т. е. количества введений препарата: менее 3-х, от 3 до 5, более 5 введений. Очевидно, что с течением времени лечения увеличивается доля пациентов с полным и неполным ответом и уменьшается количество пациентов без ответа (Рисунок 13).

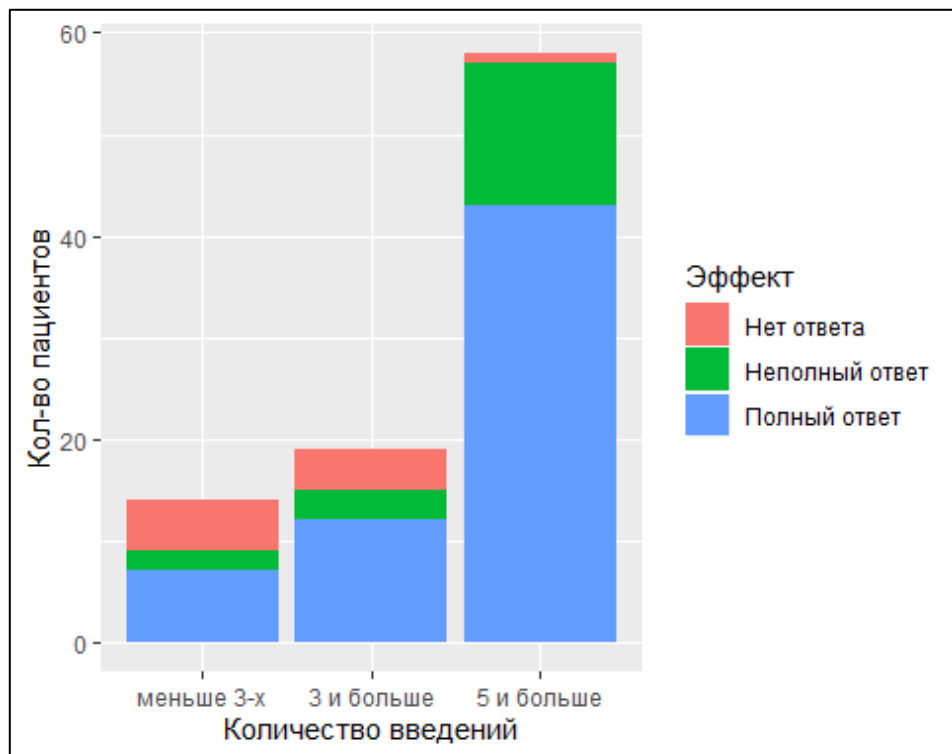


Рисунок 13 – Эффективность терапии Омализумабом в зависимости от количества введений
препарата: менее 3-х, от 3 до 5, более 5 введений

Выявлена зависимость ответа на Омализумаб от уровня IgE общего (Таблица 16, Таблица 17, Рисунок 14, Рисунок 15, Рисунок 16, рисунок 17): уровень IgE общего у пациентов, получивших хотя бы 3 введения препарата, с ответом в первую неделю достоверно выше, чем у пациентов без ответа и ответивших после 1 недели.

Таблица 16 – Медиана IgE общего у пациентов, получивших не менее 3 введений препарата, не ответивших на Омализумаб, ответивших в первую неделю и ответивших позже первой недели

IgE общий	Ответ на Омализумаб			p
	Нет ответа (n=9)	Ответ в 1 неделю (n=43)	Ответ после 1 недели (n=27)	
Median (IQR)	10,0 (9,0)	100,0 (177,0)	20,0 (72,5)	<0,001

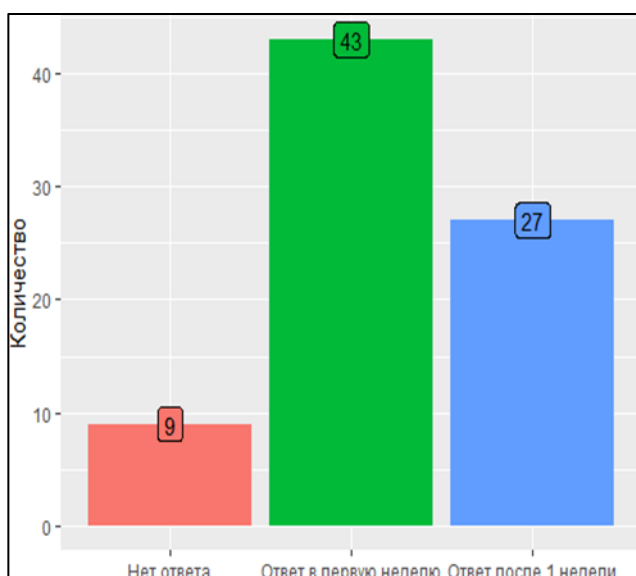


Рисунок 14 – Сроки ответа на Омализумаб и количество пациентов (не менее 3 введений)

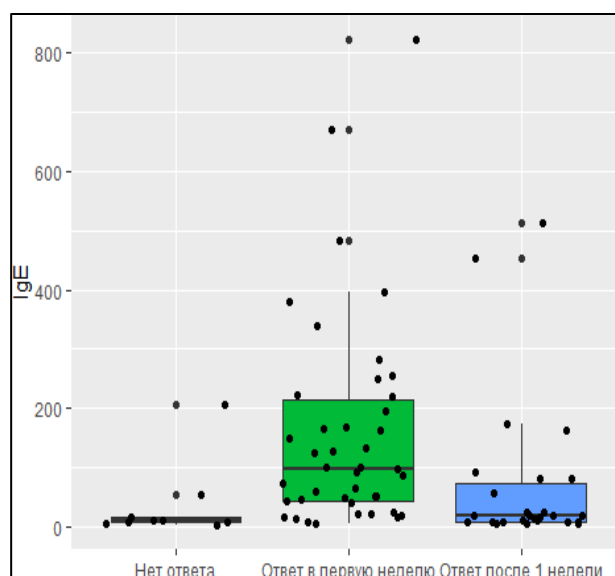


Рисунок 15 – Уровни IgE у пациентов в зависимости от сроков ответа на Омализумаб

Таблица 17 – Медиана значения IgE общего у пациентов (не менее 3 введений) без ответа на Омализумаб достоверно ниже, чем у пациентов с ответом (p=0,008)

IgE	Ответ на Омализумаб		p
	Нет ответа (n=9)	Ответ (n=69)	
Медиана (IQR)	10,0 (9,0)	63,5 (149,2)	0,008

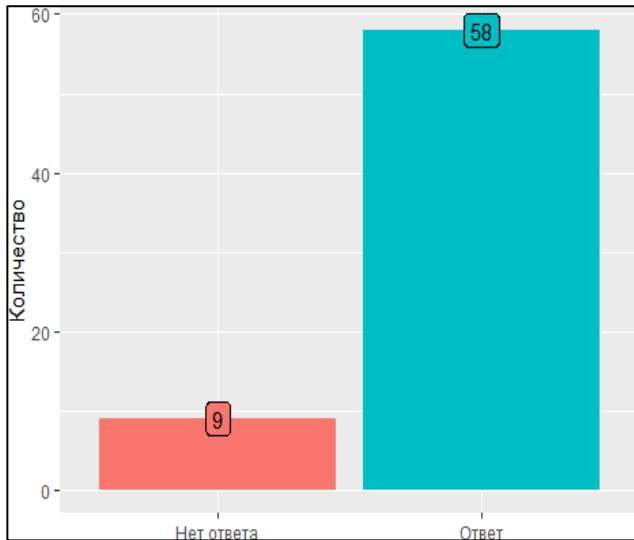


Рисунок 16– Количество пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб (не менее 3 введений)

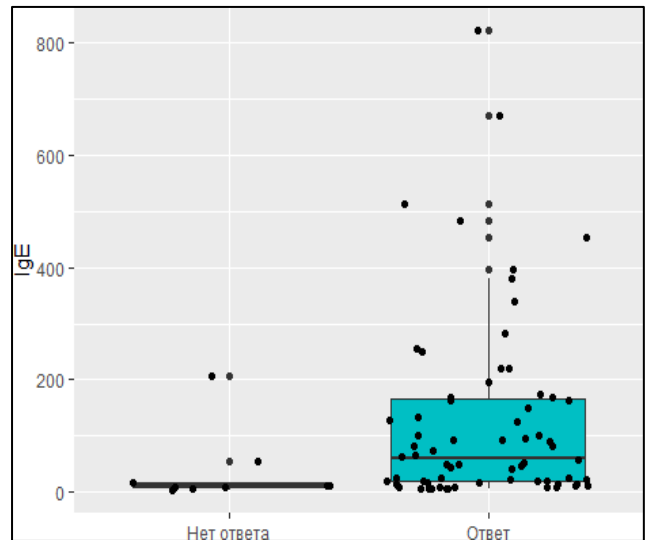


Рисунок 17 – Уровни IgE общего у пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб (не менее 3 введений)

Не отмечено влияния уровня АТ к ТПО на эффективность терапии Омализумабом.

У пациентов с положительным внутрикожным тестом с аутосывороткой чаще встречается неполный эффект, а с отрицательным тестом – полный эффект (Рисунок 18).

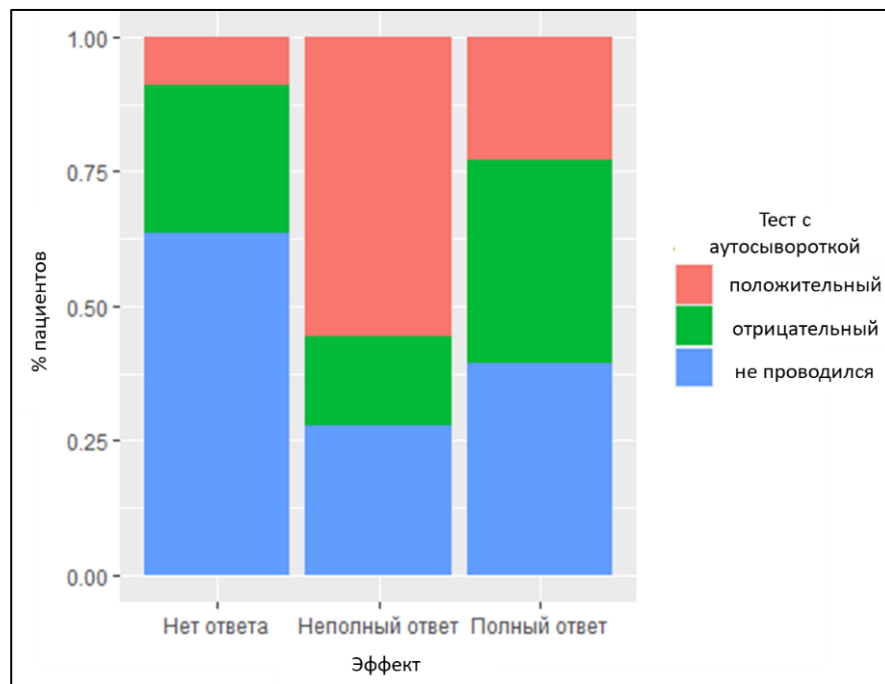


Рисунок 18 – Характеристика ответа на терапию Омализумабом в зависимости от результатов теста с аутосывороткой (1-положительный; 2 – отрицательный; 3 – не проводился)

Почти 90% пациентов с ХСК и сопутствующей ХиндК, получавших Омализумаб, отметили эффективность терапии в отношении ХиндК (Рисунок 19).

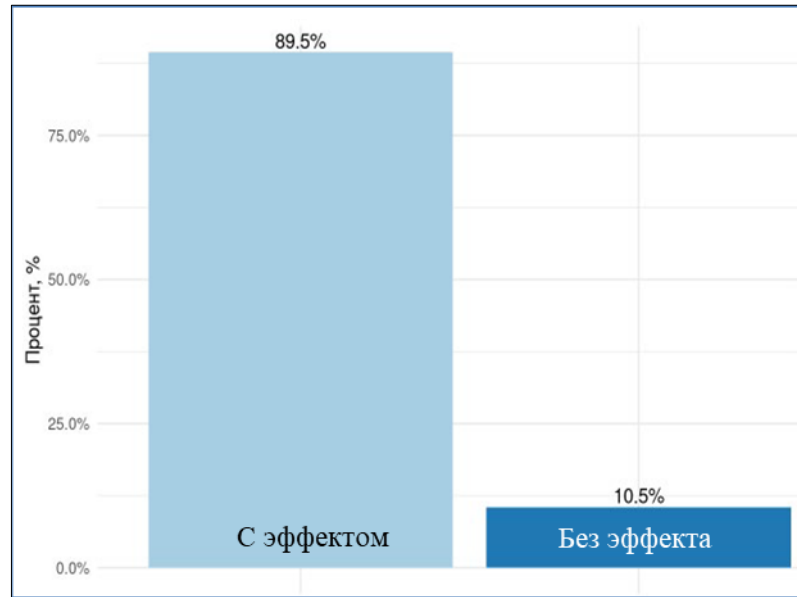


Рисунок 19 – Эффективность терапии Омализумабом у пациентов с сопутствующей ХиндК

Длительность ремиссии у пациентов с ХСК: из 36 пациентов с ремиссией у 32 пациентов с полным ответом (88,89%) среднее значение длительности ремиссии – 21,22 месяца, минимальная длительность ремиссии – 3 месяца, максимальная длительность ремиссии – 53 месяца, медиана – 18 месяцев (Рисунок 20).

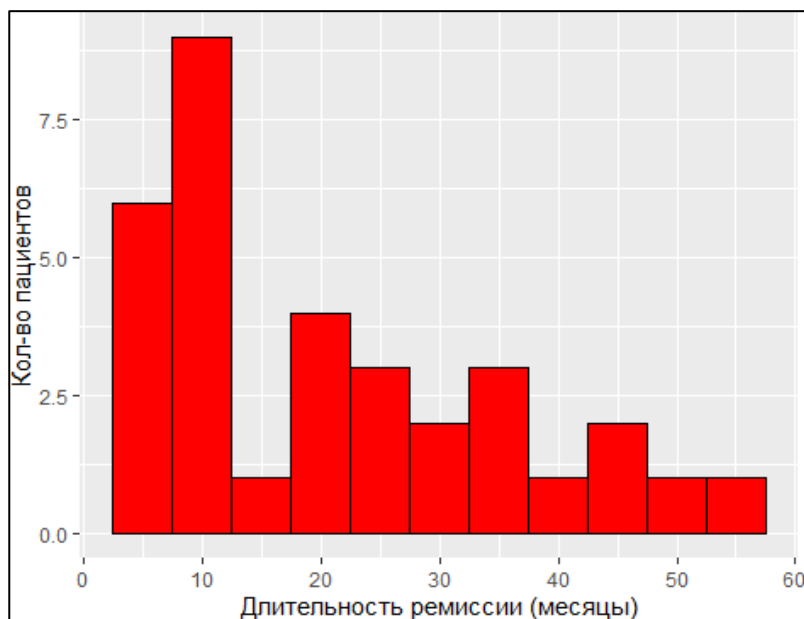


Рисунок 20 – Длительность ремиссии после прекращения терапии для пациентов с 3 и более инъекциями

Проведен анализ связи длительности ремиссии со скоростью наступления эффекта, с уровнями общего IgE, уровнями АТ к ТПО, с уровнями IgG, с результатами теста с аутосывороткой. Эти параметры не влияли на длительность ремиссии.

Длительность ремиссии у пациентов с положительным исходным внутрикожным тестом с аутосывороткой достоверно больше, чем с отрицательным (Таблица 18).

Таблица 18 – Длительность ремиссии (месяцы) у пациентов с положительными и отрицательными исходными тестами с аутосывороткой

Длительность ремиссии (месяцы) Median (IQR)	Тест с аутосывороткой		P
	Положительный	Отрицательный	
	24,0 (16,0)	11,5 (7,2)	0,050

Дополнительными исследованиями к предлагаемым текущими клиническими рекомендациями могут быть определение в сыворотке крови общего IgE, АТ к ТПО, проведение внутрикожного теста с аутосывороткой.

Статус пациентов на момент конечной оценки: из 91 пациента на момент конечной оценки 38 (41,8%) продолжают терапию Омализумабом, а 53 (58,2%) закончили терапию.

Причины отказа от лечения: отсутствие крапивницы 35 (66,1%), отсутствие эффекта лечения Омализумабом – 6 (11,3%), отсутствие финансовой возможности – 5 (9,4%), отсутствие финансовой возможности и эффекта – 3 (5,7%), неполный эффект терапии – 4 (7,5%). (Рисунок 21).

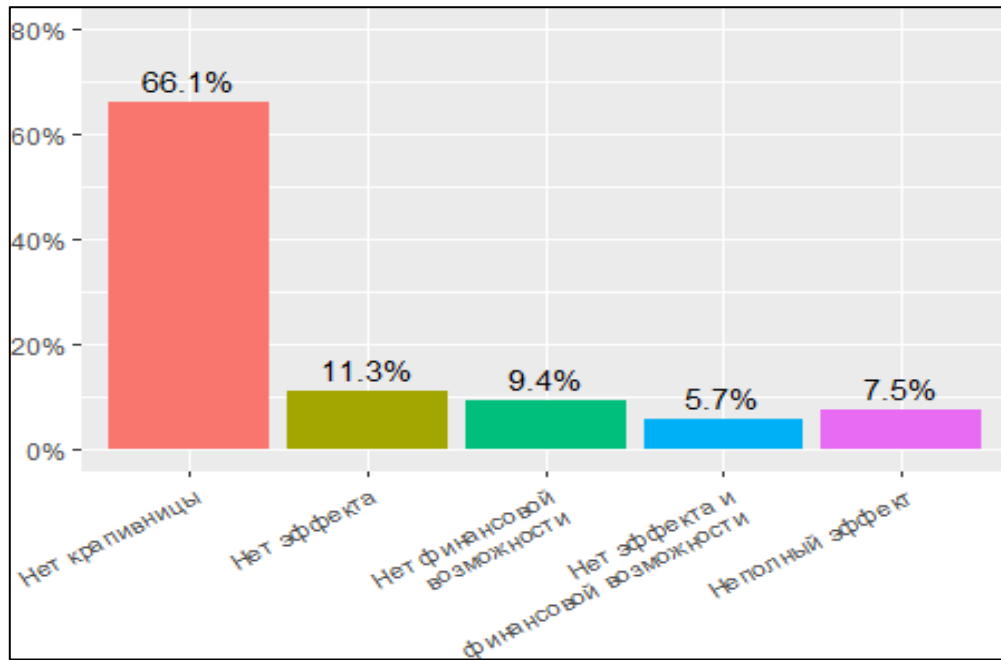


Рисунок 21 – Причина отказа пациентов ХСК от лечения Омализумабом

В нашем исследовании четверо пациентов начали лечение Омализумабом со 150 мг и всем проведено увеличение до 300 мг в связи с неэффективностью начальной дозы. Это дало основание рекомендовать стартовую дозу 300 мг, по крайней мере, пациентам со средне-тяжелой и тяжелой крапивницей. По достижении медикаментозной ремиссии доза может уменьшаться до 150 мг. Обострение крапивницы на 150 мг Омализумаба требует увеличения дозы препарата до 300 мг. В случае достижения и сохранения медикаментозной ремиссии следующее введение рекомендовано только после появления симптомов крапивницы. В случае отсутствия ремиссии терапия Омализумабом должна быть прекращена.

Что касается изменения дозы и интервала введения Омализумаба, то в нашей группе увеличение интервала и снижение дозы достигнуто у 24 (28%) пациентов. У 10 пациентов (11,6%) снижена доза, у 7 (8,1%) – увеличен интервал, у 45 (52,3%) – отсутствовало изменение дозы и интервала (Рисунок 22). Доза снижалась с 300 мг до 150 мг. Интервал увеличивался от 5 недель до 4 месяцев.

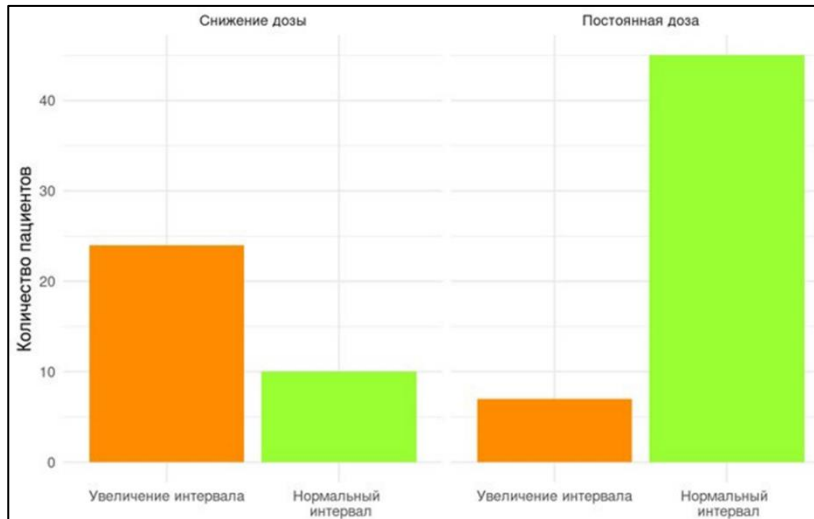


Рисунок 22 – Изменение режимов терапии Омализумабом (снижение дозы и увеличение интервала, снижение дозы, увеличение дозы, стандартный вариант лечения)

Наши данные свидетельствуют о том, что у части пациентов возможно изменение схемы терапии в сторону снижения дозы, увеличения интервала между инъекциями или того и другого одновременно. Оставшиеся пациенты требуют длительной постоянной схемы терапии Омализумабом (Рисунок 23).

В нашей работе пациенты, принимавшие Н1-АГП до начала терапии Омализумабом, продолжали их прием. В случае полного ответа на Омализумаб (UAS 7=0) Н1-АГП пробно отменялись. В случае стойкого удовлетворительного состояния прием Н1-АГП не предлагался. Если перед введением следующей дозы Омализумаба появлялись зуд и высыпания, прием Н1-АГП возобновлялся. У большинства пациентов с хорошим эффектом такого добавления Н1-АГП не требовалось. Пациентам с редко возникающими элементами и зудом требовался ситуационный прием Н1-АГП. Пациентам с поздним и неполным эффектом наряду с приемом Н1-АГП назначались короткие курсы ГКС. Пациенты, начинавшие лечение Омализумабом и одновременно получавшие ГКС, в случае хорошего и быстрого ответа снижали дозу и отменяли ГКС по рекомендации лечащего врача (Рисунок 23).

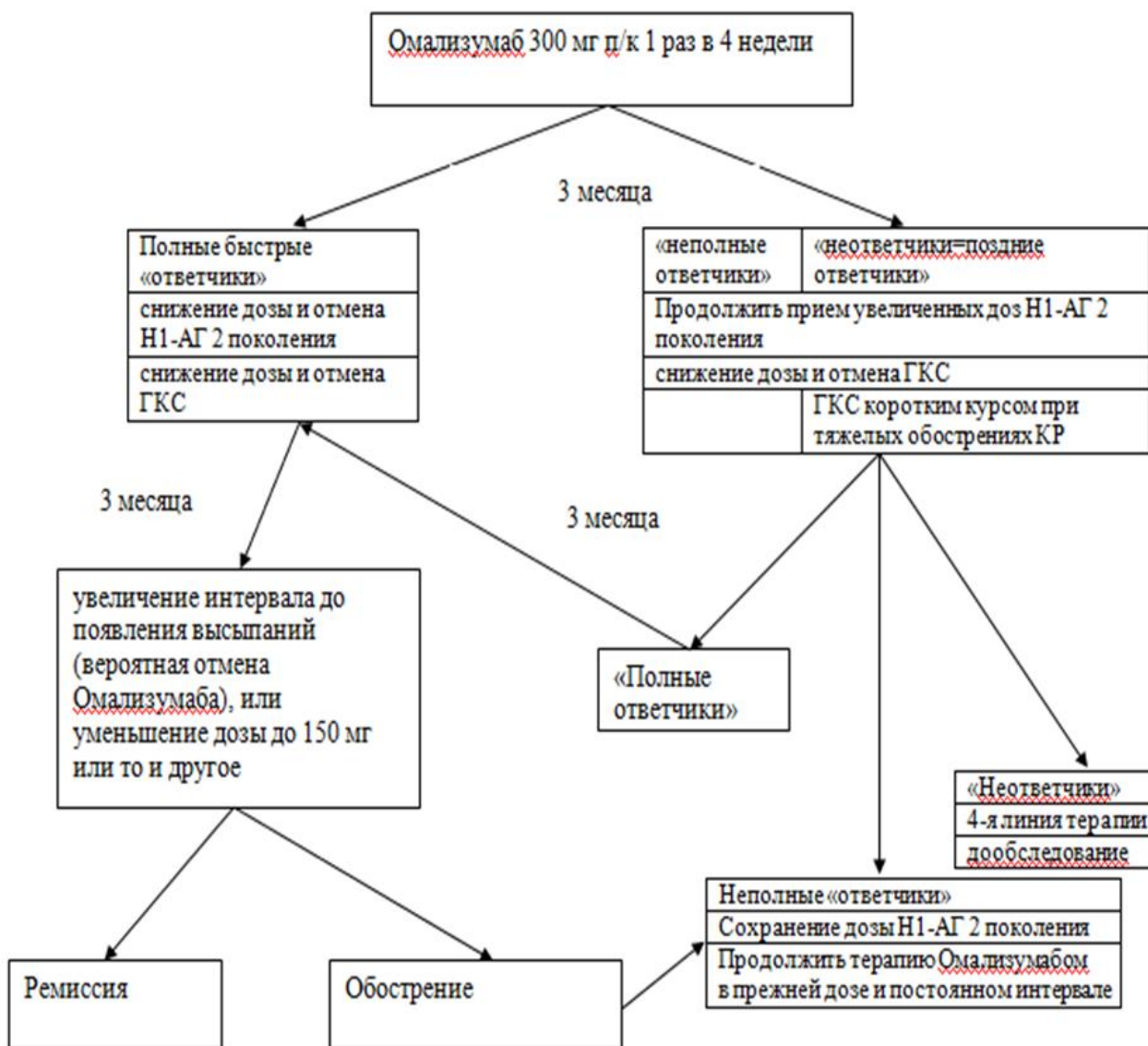


Рисунок 23 – Схема терапии Омализумабом пациентов с ХСК

Омализумаб и беременность. Три пациентки получили Омализумаб в дозе 300 мг в I триместре беременности и прекратили лечение Омализумабом. Одна пациентка получала Омализумаб на протяжении всей беременности. Она была информирована о пользе и рисках такого лечения во время беременности и подписала информированное согласие. Ни у одной пациентки не отмечено осложнений в течение беременности и в родах. Негативного влияния на плод не обнаружено. Все женщины наблюдались до родов и в период лактации.

Наши результаты совпадают с имеющимися международными. Таким образом, появились первые отечественные клинические данные о применении Омализумаба у беременных женщин.

У четверых пациентов проведен повторный курс Омализумаба: у двух – с хорошим

эффектом, у двух – с меньшим эффектом. Дозы Омализумаба и режим дозирования соответствуют таковым во время первого курса.

Нежелательные явления отмечены у одного пациента в виде кратковременного легкого покалывания в месте инъекции Омализумаба.

ВЫВОДЫ

1. Сформировано понятие «Фенотип тяжелой крапивницы». К характеристикам фенотипа относятся отсутствие ответа на H1-АГП ($p < 0,001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0,016$), симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), выявление антигена *H. pylori* ($p = 0,01$).
2. Углубленное обследование, проводимое без показаний, не влияет на формирование диагностической концепции и выбор терапии пациентов с ХСК и не должно выполняться в качестве рутинного или скринингового.
3. При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 (RR=1,395; $p < 0,001$) и HLA-DRB1*14 (RR=1,421; $p = 0,011$) у пациентов с ХСК. У пациентов ХСК ассоциирована с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом ($p = 0,048$). Частота аллеля Т полиморфизма C1858T (rs2476601) у пациентов с ХСК встречается достоверно чаще ($p = 0,027$).
4. Предложен положительный и отрицательный прогностический маркер эффективности терапии ГИБТ. Высокий базальный уровень общего IgE является прогностическим маркером быстрого и эффективного ответа на терапию Омализумабом, в то время как низкий уровень общего IgE характерен для пациентов с медленным ответом и без ответа.
5. Выявлен потенциал изменения режимов и доз ГИБТ при ХСК.
6. Омализумаб оказал болезнь-модифицирующее действие у половины пациентов с полным ответом на терапию и привел к ремиссии ХСК сроком от 3 до 53 месяцев.

Практические рекомендации

1. Необходимо выделять тяжелую форму ХСК на основании неэффективности антигистаминных препаратов, потребности в ГКС терапии, сопутствующей индуцированной крапивницы, наличия симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго, лейкоцитоза, выявления антигена *H. pylori*.
2. Показано исследование базального уровня общего IgE пациентам, подлежащих терапии Омализумабом. Базальный уровень общего IgE может рассматриваться как прогностический маркер ответа на Омализумаб и скорости его наступления.
3. Предлагается составление индивидуальных схем ГИБТ у пациентов ХСК на основании оценки клинического ответа на терапию Омализумабом каждые 3 месяца (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Эти схемы позволяют ввести гибкое дозирование препарата в разных диапазонах интервалов между введениями Омализумаба.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Данилычева И. В. Аутоиммунные нарушения при хронической крапивнице. Обоснование новых терапевтических подходов / И. В. Данилычева, О. Л. Купавцева, С. М. Иванова, А. И. Сперанский // **Российский аллергологический журнал** – 2005. – № 1. – С. 19.
2. Данилычева И. В. Хроническая идиопатическая крапивница. Некоторые аспекты диагностики аутоиммунных нарушений / М. С. Груздева, И. В. Данилычева, М. Н. Болдырева // **Российский аллергологический журнал** – 2006. – № 6. – С. 36.
3. Данилычева И. В. Кестин 20 в лечении хронической крапивницы / И. В. Данилычева, Н. И. Ильина // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология**. 2007–№ 3. – С. 12–15.
4. Данилычева И. В. Распределение специфичностей гена DRB1 у больных хронической идиопатической крапивницей с признаками аутоиммунной патологии / М. С. Груздева, И. В. Данилычева, М. Н. Болдырева, А. И. Сперанский, С. М. Иванова // **Российский аллергологический журнал** – 2007. – № 4. – С. 21–26. [ВАК при Минобрнауки России]
5. Данилычева И. В. Хроническая крапивница. Клинический разбор / И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал** – 2007. – № 6. – С. 15–21. [ВАК при Минобрнауки России]
6. Danilycheva I. Distribution of HLA DRB1 specificities in patients with chronic urticaria / M. Gruzdeva, I. Danilycheva, and M. Boldyreva // Abstracts of the XX World Allergy Congress™ – 2007. – December 2-6, 2007, Bangkok, Thailand. **World Allergy Organ J** 1, S1–S335 (2007). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-1-S3-A1> [Springer].
7. Данилычева И. В. Дермографическая крапивница. Патогенетическое обоснование лечения цетиризинам / И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал** – 2008. – № 2. – С. 82–86. [ВАК при Минобрнауки России]
8. Данилычева И. В. Сехифенадин (гистафен) в лечении хронической идиопатической крапивницы. Есть ли плюсы? / И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал** – 2008. – № 4. – С. 66–73. [ВАК при Минобрнауки России]
9. Данилычева И. В. Этиология хронической крапивницы / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал** – 2009. – № 6. – С. 12–17. [ВАК при Минобрнауки России]
10. Данилычева И. В. Дезлоратадин - повышенные дозы в лечении холодовой крапивницы: теория и практика / И. В. Данилычева // **Клиническая дерматология и венерология** – 2009. – Т.7. – № 1. – С. 58–63. [ВАК при Минобрнауки России]
11. Данилычева И. В. Уртикарный васкулит /И. В. Данилычева // **Доктор.Ру** – 2009. –

- № 2 (46). – С. 67–72.
12. Данилычева И. В. Аутоиммунная крапивница /И. В. Данилычева // **Доктор.Ру**. 2010. – № 2 (53). – С. 41–44.
 13. Данилычева И. В. Ретроспективный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей / Р. Н. Голубчикова, И.В. Данилычева, О.Ю. Реброва // **Российский аллергологический журнал** – 2011. – № 4. –С. 23-33. [ВАК при Минобрнауки России]
 14. Данилычева И. В. Оценка эффективности антигистаминной терапии у больных хронической идиопатической крапивницей / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал**. – 2012. – № 2. – С. 13–18. – EDN OXXMWP. [ВАК при Минобрнауки России]
 15. Данилычева И. В. Крапивница: есть ли проблема? / И. В. Данилычева // **Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология** – 2012. – № 2. С. 42.
 16. Данилычева И. В. Диагностическое значение внутрикожного теста с аутологичной сывороткой у больных с обострением хронической идиопатической крапивницы / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал** – 2012. –№ 5. – С. 26–30. [ВАК при Минобрнауки России]
 17. Данилычева И. В. Уртикарный васкулит. От диагностики к лечению / И. В. Данилычева, Е. Ю. Борзова, Н.И. Ильина // **Российский аллергологический журнал** – 2012. – Т. 5. –№ 1. –С. 71–76. [ВАК при Минобрнауки России]
 18. Данилычева И. В. Лечение крапивницы off-label / И. В. Данилычева, И.О. Печерей // **Российский аллергологический журнал** – 2012. – № 6. –С. 15–23. [ВАК при Минобрнауки России]
 19. Данилычева И. В. Методы диагностики аутоиммунной хронической крапивницы / А. А. Покровский, Я. Ю. Киселева, М. Н. Болдырева, И. В. Данилычева [и др.] // **Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сборник научных трудов** / Под редакцией В. Н. Зеленкова. – Москва: Российская академия естественных наук – 2013. – С. 200–210.
 20. Данилычева И. В. Доказательное лечение рефрактерной формы хронической крапивницы / И. В. Данилычева // **Российский аллергологический журнал**. – 2014. – № 6. – С. 63–69. [ВАК при Минобрнауки России]
 21. Данилычева И. В. Отечественный опыт лечения омализумабом пациентов с хронической крапивницей / И. В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Н. И. Ильина // **Российский аллергологический журнал** – 2015. – № 3. – С. 16–21. [ВАК при Минобрнауки России]
 22. Данилычева И. В. Омализумаб в лечении пациентов с хронической крапивницей / И. В.

- Данилычева, О.Г. Елисютина, Н. И. Ильина, Е.А. Латышева, Т.В Латышева, Е.С. Феденко, А.Е. Шульженко // **Эффективная фармакотерапия** – 2015. –№ 45. –С. 6–10.
23. **Данилычева И. В.** Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы / И. В. Данилычева, Н. И. Ильина, Л.В. Лусс, Е. С. Феденко, А.Е. Шульженко // **Российский аллергологический журнал** – 2016. –№ 1. –С. 38–46.
24. **Данилычева И. В.** Крапивница — не приговор. Клинические случаи в реальной практике / И. В. Данилычева, А.Е. Шульженко, Н. Г. Бондаренко // **Российский аллергологический журнал** – 2016. –№ 2. – С. 23–26. [**ВАК при Минобрнауки России**]
25. **Danilycheva I.** Therapy with omalizumab patient with chronic inducible (cholinergic and cold) urticaria and related atopic diseases / I Danilycheva; A Shulzhenko; N Ilina; N Bondarenko // Late Breaking Poster Session LB TPS 5 Urticaria and angioedema. Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress – 11–15 June 2016. Vienna, Austria/ **Allergy**. – Volume71. Issue S102, – 19 August 2016. – <https://doi.org/10.1111/all.12975>
26. **Данилычева И. В.** Тяжелая крапивница / И. В. Данилычева, А.Е. Шульженко // **Российский аллергологический журнал** – 2017. –Т. 14. –№ 3. –С. 64–75. [**ВАК при Минобрнауки России**]
27. **Danilycheva I.V.** The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. /T Zuberbier., M.K. Church, M. Magerl, M. Metz, M. Maurer, W. Aberer, R. Asero, Abdul A.H. Latiff, D. Baker, B. Ballmer-Weber, P. Schmid-Grendelmeier, J.A. Bernstein, C. Bindslev-Jensen, Z. Brzoza, R. Buense Bedrikow, G.W.Canonica, T. Craig, I.V. Danilycheva, C. Dressler, A. Nast et al. // **Allergy**. – 2018. – V. 73 (7): 1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. [**PubMed**].
28. **Danilycheva I.** Clinical phenotype of CSU in association with diabetes may need individual diagnostic and therapeutic approach (Late Breaking Abstract) / D Fomina, R Meshkova, I Danilycheva, A Vitchuk, E Kovalkova // **Allergy**. – 08 August 2019 – Volume74 – IssueS106 Special Issue: Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress – 01–05 June 2019 –Lisbon, Portugal – August 2019–. Pages 130–331
29. **Danilycheva I.** Clinical phenotype of CSU in association with diabetes may need individual diagnostic and therapeutic approach (Late Breaking Abstract) / D Fomina ; R Meshkova; I Danilycheva; A Vitchuk; E Kovalkova // **Allergy**. – Volume 74, Issue S106. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress – 01–05 June 2019. – Lisbon, Portugal– Pages: 1-965 – August 2019
30. **Danilycheva I.** Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria / M. Maurer, M. Metz, A. Bauer, R. Brehler, P. Staubach, B. Wedi, A.M.Giménez-Arnau, G. Sussman, J. Hébert, K. Kobayashi, D.R. Baker, J.A. Bernstein, C.-Y. Chu, W.-H. Chung, I. Danilycheva, R. Meshkova, C. Grattan, S. Savic,

- C. Katelaris, R. Sinclair et al. // **New England Journal of Medicine** – 2019. – V. 381 (14):1321-1332. [**PubMed**].
31. **Данилычева И. В.** Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт Ucare-центров — практическим врачам / Н. И. Ильина, И. В. Данилычева, И.В. Дорофеева, О.Г.Елисютина, О.М.Курбачева, Е.А. Латышева, Л.С. Литвин, И.А. Манто, Е.В. Назарова, К.С. Павлова, А.С. Примак, Е.С. Феденко, Р.В. Щубелко // **Российский аллергологический журнал**. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 79–96. [**Scopus**]
32. **Данилычева И. В.** Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит? / И. В. Дорофеева, И. В. Данилычева, А.Е. Шульженко // **Российский Аллергологический Журнал** – 2021. – Т. 18. – №4. – С. 149–155 – doi: [10.36691/RJA1494](https://doi.org/10.36691/RJA1494) [**Scopus**]
33. **Danilycheva I.** Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE / P. Kolkhir, E. Kovalkova, A. Chernov, I. Danilycheva, K. Krause, M. Sauer, A. Shulzhenko, D. Fomina, M. Maurer // **J Allergy Clin Immunol Pract** – 2021. – V. 9(11) –P. 4138-4146–e8. doi: [10.1016/j.jaip.2021.07.043](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.043). Epub 2021 Aug 4. PMID: 34363991. [**PubMed**].
34. **Danilycheva I.** Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E. Kocatürk, M. Al-Ahmad, K. Krause, A.M. Gimenez-Arnau, S.F. Thomsen, N. Conlon, A. Marsland, E. Savk, R.F. Criado, I. Danilycheva, D. Fomina, K. Godse, M. Khoshkhui, A. Gelincik, E.N. Degirmentere, S. Demir, L.F. Ensina, A. Kasperska-Zajac, M. Rudenko, S. Valle, I. Medina, A. Bauer, Z. Zhao, P. Staubach, L. Bouillet, Ö.S. Küçük, C. Ateş, M. Maurer. // **Allergy**. – 2021. – V.76 (10):3133-3144. doi: [10.1111/all.14950](https://doi.org/10.1111/all.14950)–Epub 2021 Jun 12. PMID: 34022061 [**PubMed**].
35. **Данилычева И. В.** Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией / Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.В. Данилычева, Е.А. Фролов // **Российский Аллергологический Журнал**. – 2021. – Т. 18. – №4. –С. 140–148–doi: [10.36691/RJA1488](https://doi.org/10.36691/RJA1488) [**Scopus**]
36. **Danilycheva I** Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: A one-year extension study / M Maurer, A Giménez-Arnau, JA Bernstein, CY Chu, I Danilycheva, M Hide, M Makris, M Metz, S Savic, K Sitz, W Soong, P Staubach, G Sussman, A Varve, A Burciu, E Hua, R Janocha, T Severin. // **Allergy**. – 2021. –Nov 13. – doi: [10.1111/all.15175](https://doi.org/10.1111/all.15175). Epub ahead of print. PMID: 34773261. [**PubMed**].
37. **Данилычева И. В.** Система поддержки принятия врачебных решений. Аллергология-иммунология / Д. С. Фомина, В. А. Ревякина, И. В. Данилычева, А. А. Юдин, И. П. Белоглазова, Т. С. Круглова, Е. Н. Бобрикова, К.Ю. Мороз, О. С. Ковалевская, Е. Ю. Борзова, Н.Ю.Кравченко // **Клинические протоколы лечения**. – Москва – 2021.

38. **Danilycheva I.** Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E Kocatürk, M Al-Ahmad, K Krause, AM Gimenez-Arnau, SF Thomsen, N Conlon, A Marsland, E Savk, RF Criado, I Danilycheva, et al. // **Allergy**. In this Issue: Graphical Abstracts. First published – 30 September 2021. –<https://doi.org/10.1111/all.15051>
39. **Danilycheva I.** The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria / T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk, S. Aquilina, R. Asero, D. Baker, B. Ballmer-Weber, C. Bangert, M. Ben-Shoshan, J.A. Bernstein, C. Bindslev-Jensen, K. Brockow, Z. Brzoza, H.J. Chong-Neto, M.K. Church, PR Criado, I.V. Danilycheva, C. Dressler, L.F. Ensina et al. // **Allergy** — 2022. — V. 77(3):734- 766. doi: 10.1111/all.15090. Epub 2021 Oct 20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АНА (ANA) – антинуклеарные антитела
- АНФ – антинуклеарный фактор
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АО – ангиоотек
- АСЛ-О – антистрептолизин-О
- АСТ - аспаргатаминотрансфераза
- АТ к ТПО – IgG антитела к тиреопероксидазе
- ГВР – группа высокого риска
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГНР – группа низкого риска
- ГПР – группа промежуточного риска
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ОАК – общеклинический анализ крови
- ОНП (SNP) – Однонуклеотидный полиморфизм
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РФ – ревматоидный фактор
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
- ХиндК – хроническая индуцированная крапивница
- ХК – Хроническая крапивница
- ХСК – хроническая спонтанная крапивница ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
- ЩЖ – щитовидная железа
- ALOX5 (Arachidonate 5-lipoxygenase) – арахидонат 5-липоксигеназа
- ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов
- DRB1 - структурная единица системы HLA II класса dsDNA – двуспиральная ДНК
- FcεRI – высокоаффинный рецептор для Fc-области иммуноглобулина E (IgE)
- HLA (Human Leucocyte Antigens) – антигены лейкоцитов человека
- H1-АГП – H1-антигистаминные препараты
- H2-АГП – H2-антигистаминные препараты

IgE – иммуноглобулин E

mm – маркер-маркер

mn – маркер-немакер

nn – немаркер-немаркер

PTPN22 – нерецепторный тип 22 протеинтирозинфосфатазы

RR – относительный риск

UAS 7 – Urticaria Activity Score 7, балл активности крапивницы за 7 дней