

На правах рукописи



Лебедкина Марина Сергеевна

**Клинико-лабораторные особенности сочетанных форм хронических
индуцируемых крапивниц как отдельного фенотипа заболевания**

3.2.7. Иммунология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2026

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фомина Дарья Сергеевна

Официальные оппоненты:

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

Латышева Елена Александровна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение иммунопатологии, руководитель отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «30» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

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

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Хроническая индуцируемая крапивница (ХИНДК) – вид хронической крапивницы (ХК), характеризующийся рецидивирующими зудящими волдырями и/или ангиотеками (АО) в течение 6 недель и более в ответ на воздействие специфического триггера [Zuberbier T. et al. 2014].

Значимость ХИНДК обусловлена рядом факторов: распространенностью, продолжительностью, существенным влиянием на различные сферы жизни, риском развития системных симптомов, в том числе жизнеугрожающих, неэффективностью проводимой терапии у части пациентов, а также формированием экономического бремени на систему здравоохранения.

В общей популяции распространенность ХИНДК составляет около 0,5% [Maurer M. et al. 2018], а среди всех пациентов с ХК 20-30% [Maurer M. et al. 2024]. Однако в настоящее время отмечается тенденция к росту заболеваемости ХИНДК. Например, по результатам эпидемиологического исследования в г. Москве с 2017 по 2021 г количество пациентов с холинергической крапивницей (ХолК) возросло более чем в три раза по сравнению с данными 2017 г., холодовой крапивницы (ХолК) – в 2,5 раза [Фомина Д.С. и др. 2022].

Пик заболеваемости ХИНДК приходится на 2-4 декаду жизни [Zuberbier T. et al. 2014, Abajian M. et al. 2014], а продолжительность заболевания в среднем составляет от 3,6 до 6,9 лет [Kulthanan K. et al. 2020]. Отдельные виды ХИНДК (например, ХолК) могут рецидивировать в течение 20 лет и более; в целом для ХИНДК характерны большая длительность заболевания и меньшая частота случаев спонтанной ремиссии в течение одного года в сравнении с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) [Maurer M. et al. 2018]. Данная группа заболеваний оказывает негативное влияние на качество жизни, в том числе на профессиональную деятельность [Magerl M. et al. 2016]. Таким образом, от ХИНДК страдает молодое, трудоспособное население, при этом отмечается большая длительность заболевания. В сумме это создает нагрузку на систему здравоохранения, а также ведет к снижению работоспособности и ухудшению общего состояния трудоспособного населения.

Помимо возникновения зудящих высыпаний и/или АО, клиническая картина заболевания может включать различные системные проявления [Maurer M. et al. 2018]. Сюда относят анафилаксию, респираторные проявления [Washio K. et al. 2017, Mizuno M. et al. 2020], орофарингеальный АО, носящий жизнеугрожающий характер [Magerl M. et al 2012, Claudy A. et al. 2001]. При этом распространенность системных проявлений при некоторых формах ХИНДК может достигать 50% [Munetsugu T. et al. 2017].

Следует помнить о том, что у пациента возможно сочетание нескольких видов ХИНДК, в связи с чем в международных согласительных документах подчеркивается необходимость верификации с помощью провокационного тестирования всех триггеров ХИНДК, которые предположительно могут быть значимыми [Magerl M. et al. 2016].

Несмотря на активное развитие персонализированной медицины и выделение отдельных фенотипов и эндотипов, в том числе у пациентов с ХСК [Kolkhir P. et al. 2022], у пациентов с ХИНДК изучение данного вопроса отсутствует.

Ранее в мировой литературе не проводилось исследований, включавших большое количество пациентов с комбинированными формами ХИНДК (кХИНДК). Существующие исследования ограничиваются единичными отчетами и небольшими сериями клинических случаев.

Несмотря на то, что проведение провокационного тестирования рекомендовано различными отечественными и международными согласительными документами [Kubanov A.A. et al. 2024], в 77,32% случаев, согласно эпидемиологическому исследованию ХИНДК в г. Москве [Фомина Д.С. и др. 2022], диагноз «ХИНДК» у пациентов был выставлен без проведения провокационного тестирования. В исследовании Pereira et al. из 191 пациентов, которые считали, что страдают теми или иными формами ХИНДК, у 25,3 % пациентов клинические подозрения по результатам провокационного тестирования не подтвердились. Отсутствие проведения провокационного тестирования может приводить, таким образом, к гипо- и гипердиагностике ХИНДК (вследствие отсутствия приборов для диагностики ХИНДК и верификации диагноза по анамнезу) [Pereira A. et al. 2020].

О критическом пороге триггера известно, что его измерение помогает оптимизировать элиминационные мероприятия, а также корректировать и отслеживать эффективность проводимой терапии, в связи с чем рекомендуется проводить повторные тестирования во время динамического наблюдения [Magerl M. et al. 2016]. Однако сравнение критических порогов в различных группах, а также его корреляция с другими признаками ранее не проводились.

Изучение эффективности существующих терапевтических опций свидетельствует, что несмотря на использование терапии первой линии – неседативных антигистаминных лекарственных средств (нсАГЛС), при ХИНДК они бывают неэффективны в большом количестве случаев, в том числе до 50% пациентов не контролируют активность заболевания даже при приеме эскалированных доз [Kocatürk E. et al. 2017]. Назначение омализумаба для лечения пациентов с ХИНДК в настоящее время осуществляется off-label. Ни одно из исследований не изучает эффективность терапии нсАГЛС и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов с ХИНДК с изолированными или комбинированными формами.

На основании всего вышеописанного остро стоит проблема фенотипирования пациентов внутри такого обширного диагностического понятия, как ХИНДК.

Степень разработанности темы исследования

В настоящий момент в России нет опубликованных исследований, посвященных изучению такого фенотипа хронической крапивницы, как кХИНДК. Не изучены клинические и лабораторные особенности, ответ на терапию на больших выборках пациентов, не проводилась оценка дебютов различных форм ХК относительно друг друга, отсутствуют данные о величине критического порога стимула и его корреляции с различными клиническими и лабораторными признаками. Единственным доступным методом терапии у пациентов с ХИНДК в РФ остаются нсАГЛС, при этом отсутствуют работы, подчеркивающие необходимость поиска альтернативных терапевтических опций. В России и в мировой литературе нет исследований, посвященных изучению долгосрочных исходов, а также эффективности ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является комплексное изучение комбинированных форм хронической индуцируемой крапивницы, как нового фенотипа, для оптимизации лечебно-диагностических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинических и лабораторных особенностей кХИНДК в сравнении с изолированными (иХИНДК).
2. Охарактеризовать варианты кХИНДК с наиболее распространенными формами ХИНДК: симптоматическим дермографизмом (СДГ), ХолинК (ХолинК), ХолК (кХолК).
3. Изучить хронологию дебюта симптомов сопутствующей ХСК и ХИНДК в группе кХИНДК.
4. Определить пороговые значения триггера у больных с кХИНДК и иХИНДК.
5. Оценить эффективность терапии нсАГЛС в стандартных и эскалированных дозах у больных с кХИНДК.
6. Описать долгосрочные исходы изучаемого фенотипа ХК при различных терапевтических схемах.

Научная новизна

Впервые на основе комплексного исследования с использованием современных методов обследования у больных ХИНДК выявлен новый фенотип – кХИНДК. Описаны ранее не выделявшиеся сочетания симптоматического дермографизма (СДГ), холодовой (ХолК) и холинергической крапивниц (ХолинК) с другими формами ХИНДК (комбинированный СДГ – кСДГ, комбинированная ХолК – кХолК, комбинированная ХолинК – кХолинК). Впервые описаны

ранее неизвестные клинико-лабораторные особенности у пациентов с кХИНДК. Показано, что у больных с кХИНДК в отличие от иХИНДК отмечается высокий риск развития АО, распространенности сопутствующей ХСК, более высокое содержание эозинофилов в крови и отсутствует атопический дерматит (АтД). Впервые проведена оценка критического порога триггера у пациентов с кХИНДК и иХИНДК, а также корреляции порога с различными клинико-лабораторными данными. Оценена эффективность терапии нсАГЛС у пациентов с различными фенотипами заболевания. Доказано, что данные препараты в стандартных и эскалированных дозах неэффективны у большинства больных с ХИНДК. Впервые у пациентов с кХИНДК оценены долгосрочные исходы. Получены ранее не описанные данные по эффективности проведения ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате выполненного анализа впервые выделен и описан новый фенотип ХИНДК – комбинированная форма, определены его клинико-лабораторные особенности.

Продемонстрирована необходимость проведения провокационного тестирования не только для диагностики заболевания, но и для измерения критического порога стимула, что поднимает вопрос о необходимости регистрации в Российской Федерации медицинских приборов для проведения тестирования у пациентов с ХИНДК.

Выявлена потребность пересмотра существующих в Российской Федерации диагностических и лечебных алгоритмов для пациентов с различными формами ХИНДК.

Произведена оценка долгосрочных исходов и оценка эффективности терапии ГИБТ у пациентов с кХИНДК.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой проспективное одноцентровое исследование с включением 188 пациентов. В ходе выполнения работы проведен подробный анализ анамнестических данных, оценка эффективности проводимой терапии с применением валидизированных опросников. Применены такие методы исследования, как рутинные лабораторные исследования, провокационное тестирование с измерением критического порога триггера у пациентов с СДГ, ХолК и ХолинК. Выполнена оценка исходов у пациентов с кХИНДК, а также анализ применения терапии ГИБТ в данной когорте. Также изучены отечественные и зарубежные научные источники, информация из которых сопоставлена с выявленными статистическими данными и с результатами опубликованных исследований по сходной проблематике. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. КХИНДК представляет собой отдельный фенотип с клинико-лабораторными особенностями: высокой встречаемостью АО и сопутствующей ХСК, высоким уровнем эозинофилов крови и отсутствием АтД.

2. Совпадение времени дебюта 2 индуцируемых форм при кХИНДК и альтернативное время начала сопутствующей ХСК свидетельствует о возможных различиях в патогенетической основе заболеваний и общности механизмов развития ХИНДК.

3. Определение критического порога спектра триггеров кХИНДК в комплексе с их фенотипическими особенностями формирует рациональную диагностическую и лечебную тактику.

4. При ХИНДК процент пациентов с отсутствием терапевтического ответа на нсАГЛС вне зависимости от режима дозирования превышает 80%; применение анти-IgE и анти-IL-4R α терапии может считаться приоритетным с учетом эффективности и долгосрочных исходов лечения.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты внедрены в повседневную клиническую практику отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 Департамента Здравоохранения Москвы. Материалы работы входят в рабочую программу для студентов, ординаторов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу школ врачей-аллергологов и иммунологов образовательного центра Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Московского клинического научно-исследовательского центра Больница 52 Департамента Здравоохранения Москвы.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Данные пациентов с комбинированными формами индуцируемых крапивниц, подтверждённых провокационным тестированием» (в соавт. Фоминой Д.С., Кругловой Т.С., Лебедкиной М.С. и др.), RU 2025621513, 03.05.2025.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), номер государственной регистрации – 121040500254

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по сформулированной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): п. 6 – разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов; п. 7 – разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий.

Степень достоверности и апробация результатов

Цели и задачи диссертации сформулированы в соответствии с необходимостью изучения отдельного фенотипа кХИНДК. Исследование основано на данных библиографического анализа отечественных и зарубежных источников. В работе проведены проспективный анализ исследуемых когорт с использованием современных статистических методов анализа баз данных. Сформулированные в работе научные положения выведены из клинических данных, подвергшихся достоверной статистической обработке. Степень достоверности полученных результатов обеспечена научным обоснованием цели и задач исследования, достаточной выборкой (188 пациентов с верифицированным диагнозом ХИНДК) с применением современных диагностических и лечебных методов.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ» протокол № 58/24 от 25.12.2024 года.

Апробация диссертации состоялась 15.12.2025 на заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова (Сеченовский университет) протокол № 10.

Результаты исследования были представлены на конференциях и конгрессах:

1. «Измерение порогового значения температуры при провокационном тестировании пациентов с температурной крапивницей», XVII Международная научно-техническая конференция, 23–26 сентября 2024 г, Суздаль;
2. «Chronic inducible urticarial – Having more than one is common and clinically relevant» 7th UCARE Global Urticaria Forum, 4–5 декабря 2024 г., постерный доклад, Берлин, Германия;
3. «Комбинированные индуцированные крапивницы – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Профессора Маркуса Маурера» Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием, 10–11 декабря 2024 г., доклад, Москва;

4. «Комбинированные ХИК – сложный фенотип. Премьера новой тематической монографии памяти Маркуса Мауера» Научно-практическая конференция «Современные практики референсных центров Ga2len: ACARE, UCARE, ADCARE», 14 декабря 2024 г, доклад, Москва;

5. «Assessment of antihistamine treatment response and critical trigger threshold in patients with combined and standalone forms of chronic inducible urticaria » UCARE Conference 2025, 4–5 декабря 2025 г, постерный доклад, Мумбаи, Индия.

Личный вклад автора

Автор лично провел поиск литературных источников по теме ХИНДК, на основе анализа актуальных проблем была сформулирована цель исследования и в дальнейшем разработаны задачи. Автор является практикующим врачом аллергологом-иммунологом и осуществлял сбор анамнеза пациентов с ХИНДК с последующим формированием и регистрацией базы данных для последующего статистического анализа и изучения полученных результатов, лично проводил провокационное тестирование у пациентов с ХИНДК, в том числе измерение критического порога триггера. Автор подготовил публикации по теме диссертации, написал текст диссертации, определил практические рекомендации для пациентов с кХИНДК. Таким образом, вклад автора является несомненным и определяющим на всех этапах настоящего исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 научных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе – 4 статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed), 1 свидетельство о регистрации базы данных, 1 монография, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 153 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, главу собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации, список литературы; иллюстрирована 18 таблицами и 51 рисунком. Список литературы включает 197 источников, 7 из которых отечественные и 190 – зарубежные.

Библиографический анализ выполнен в соответствии с целями и задачами исследования. В обзоре представлены основные данные об эпидемиологии, классификации, патогенезе, клинических проявлениях, основных триггерах, диагностических инструментах и имеющихся терапевтических опций у пациентов с ХИНДК.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» в специализированных структурных подразделениях «Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии», являющегося центром сети GA2LEN Urticaria Centers of Reference and Excellence. По результатам провокационного тестирования было выявлено 210 человек с ХИНДК, из которых 22 пациента не вошли в исследование согласно критериям исключения. В результате, в группу кХИНДК было включено 63 пациента (33,5%), из них: комбинированный СДГ (кСДГ; n=46), комбинированная ХолинК (кХолинК; n=30), комбинированная ХолК (кХолК; n=29). Группу контроля составляли 125 пациентов с иХИНДК (66,5%), из них: изолированная ХолинК (иХолинК; n=47, 37,6%), изолированный СДГ (иСДГ; n=40, 32%), изолированная ХолК (иХолК; n=38, 30,4%). Проводилось сравнение отдельных групп между собой: кСДГ и иСДГ, кХолК и иХолК, кХолинК и иХолинК).

Осуществлялась сравнительная оценка по параметрам: возраст, пол, возраст на момент дебюта ХИНДК, наличие семейного анамнеза крапивницы (ХСК или ХИНДК), АО, системных реакций в анамнезе, сопутствующей ХСК, иных атопических заболеваний (аллергический риноконъюнктивит (АРК), бронхиальная астма (БА), атопический дерматит (АтД)), аутоиммунных коморбидностей. Измерялись уровни общего IgE, (0-130 МЕ/мл), количество эозинофилов (0-500 клеток/мкл), количество базофилов (0-200 клеток/мкл). Ответ на терапию стандартными и эскалированными (до 2-4 таб/сут) дозами нсАГЛС оценивался с помощью валидизированных опросников Urticaria Control Test (UCT) и DLQI Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Соответственно наличию сопутствующей ХСК были выделены и проанализированы следующие группы: Комбинированные ХИНДК с ХСК ("ХСК+") (n=32); Комбинированные ХИНДК без ХСК ("ХСК-") (n=30); Изолированные ХИНДК с ХСК ("ХСК+") (n=26); Изолированные ХИНДК без ХСК ("ХСК-") (n=99).

Еще одним важным аспектом анализа являлась оценка дебюта заболевания (ХСК или ХИНДК) и критического порога триггера в различных группах. В качестве критического порога триггера для ХолК считался температурный порог в градусах Цельсия, определенный с помощью TempTest, для СДГ – количество возникших линейных уртикарных элементов после воздействия Fric-теста (Total Fric Score -TFS), для ХолинК – количество минут от начала теста до возникновения уртикарных элементов.

Дополнительно проводился анализ исходов у пациентов в группе кХИНДК на февраль 2026 посредством электронной системы ЕМИАС и электронной вычислительной машины «Система персонализированного динамического наблюдения пациентов, получающих ГИБТ по профилю аллергия-иммунология».

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка выполнена в Python 3.10 и MS Excel: нормальность оценивали критерием Шапиро–Уилка; данные представлены как $M \pm SD$ и 95% ДИ при нормальном распределении или Me (Q1–Q3) при ненормальном, категориальные — в абс. и %. Сравнение групп проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни (2 группы), ANOVA с тестом Геймса–Хауэлла или Краскела–Уоллиса с тестом Данна (≥ 3 группы), а также χ^2 Пирсона или точного теста Фишера (доли). Корреляции оценивали с использованием коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмена. Прогностическую модель строили методом логистической регрессии (пошаговый отбор); эффективность оценивали по R^2 , AUC ROC-кривой, индексу Юдена и метрикам accuracy, recall, F1-score, PPV / NPV.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение кХИНДК и иХИНДК

При сравнении кХИНДК и иХИНДК (таблица 1) получено достоверное отличие когорт между собой по четырем признакам: распространенность сопутствующей ХСК, АО, АтД и количеству эозинофилов.

Таблица 1 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных пациентов с изолированными и комбинированными ХИНДК (n=188)

Характеристика	ХИНДК		P-критерий
	Комбинированные (n=63)	Изолированные (n=125)	
Возраст, лет	32,00 [25,00; 41,50]	35,00 [24,00; 48,00]	0,218
Пол:			
Женский	39 (61,9%)	66 (52,8%)	0,235
Мужской	24 (38,1%)	59 (47,2%)	
Дебют заболевания, лет*	22 [18,00; 39,00]	25,67 [17,46; 34,00]	0,842
Продолжительность заболевания*, мес	48 [15,75; 108,00]	48 [18,00; 121,50]	0,822
Ангиоотеки	23 (36,5%)	25 (20%)	0,014
Системные реакции **	6 (9,7%)	14 (11,2%)	0,751
Сопутствующая ХСК	32 (50,8%)	26 (20,8%)	< 0,001
Семейная история крапивницы	3 (4,8%)	7 (5,6%)	1,000
Атопические заболевания (n, % от общего числа):			
АРК*** (n, % от общего числа)	18 (28,6%)	47 (37,6%)	0,219
БА*** (n, % от общего числа)	1 (1,6%)	7 (5,6%)	0,271
АтД*** (n, % от общего числа)	0 (0%)	18 (14,4%)	0,002

Продолжение таблицы 1

УСТ	7,61 (3,49)	8,54 (3,71)	0,108
<12	52 (85,2%)	92 (80,0%)	0,391
≥12	9 (14,8%)	23 (20,0%)	0,391
DLQI	10,00 [6,00; 12,00]	8,00 [4,00; 12,00]	0,119
Общий IgE, МЕ/мл	140,00 [50,00; 255,00]	112,00 [56,00; 273,00]	0,942
Количество эозинофилов, кл/мкл	200,00 [125,00; 320,00]	160,00 [90,00; 225,00]	0,026
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [5,04; 50,00]	40,00 [20,00; 50,00]	0,129
АГЛС x 1	28 (44,4%)	73 (58,4%)	0,070
АГЛС x 2/4	35 (55,6%)	52 (41,6%)	0,070
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления); *** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АТД и т.д.)			

Несмотря на то, что ХСК является одной из самых распространенных коморбидностей у пациентов с ХИНДК, при сравнении двух групп сопутствующая ХСК и АО преобладали в группе кХИНДК (ХСК - 50,8% для кХИНДК против 20,8% для иХИНДК, $p < 0,001$; АО - 23 (36,5%) для кХИНДК против 25 (20%) для иХИНДК, $p = 0,014$). Были проанализированы клиничко-демографические и лабораторные факторы, влияющие на риск наличия сопутствующих ХСК и АО. Однофакторный анализ выявил, что наличие у пациента кХИНДК увеличивает риск наличия сопутствующей ХСК в 4,434 раза (95% ДИ: 1,879 – 10,465; $p = 0,001$), а АО – в 2,277 раз (95% ДИ: 1,160 – 4,473, $p = 0,017$). При пошаговом включении предикторов в регрессионную модель было показано, что объединение переменных «кХИНДК», «число эозинофилов периферической крови», «балл по УСТ» обладает наивысшей прогностической значимостью для предсказания возникновения ХСК (таблица 2).

Таблица 2 — Характеристика предикторов прогнозов наличия ХСК у больных кХИНДК (n=32)

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	Р-критерий	ОШ; 95% ДИ	Р-критерий
кХИНДК	4,434; 1,879 – 10,465	0,001	3,202; 1,296 – 7,909	0,012
Эозинофилы	1,003; 1,000 – 1,005	0,042	1,002; 1,000 – 1,005	0,081
УСТ	0,847; 0,749 – 0,958	0,008	0,868; 0,762 – 0,990	0,035

Результаты пошагового включения предикторов в регрессионную модель показали, что объединение переменных «женский пол», «кХИНДК», «продолжительность заболевания» обладает наивысшей прогностической значимостью для предсказания возникновения АО (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика предикторов прогнозов развития АО у больных кХИНДК (n=23)

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	Р-критерий	ОШ; 95% ДИ	Р-критерий
Пол: Женский	2,326; 1,148 – 4,711	0,019	2,294; 1,112 – 4,735	0,025
кХИНДК	2,277; 1,160 – 4,473	0,017	2,270; 1,132 – 4,549	0,021
Продолжительность заболевания	1,003; 1,000 – 1,006	0,052	1,004; 1,000 – 1,007	0,039

Дополнительно проведен анализ балла по УСТ в зависимости от группы (кХИНДК или иХИНДК) и объема получаемой терапии. Медиана УСТ была ниже в группе пациентов, переведенных на эскалированные дозы нсАГЛС, наименьший УСТ отмечался в группе АГЛСх2/4 кХИНДК (сравнение АГЛСх2/4_кХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК и АГЛСх2/4_иХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК было статистически значимым [6,00 (5,00 – 9,00) баллов против 10,00 (7,00 – 12,00) баллов, $p = 0,002$, 7,00 (5,00 – 9,00) баллов против 10,00 (7,00 – 12,00), $p = 0,002$]).

Была определена доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания (УСТ <12) в зависимости от группы и объема получаемой терапии (рисунок 1). Наибольшая их доля отмечается в группах АГЛСх2/4_кХИНДК и АГЛСх2/4_иХИНДК (91,4% и 89,8% соответственно, $p = 0,039$), наименьший процент отмечался в группах АГЛСх1_кХИНДК и АГЛСх1_иХИНДК (76,9% и 72,7% соответственно, $p = 0,039$). Таким образом, пациенты, требующие перевода на эскалированные дозы нсАГЛС продолжают не контролироваться, а значит, как правило, нуждаются в поисках альтернативных схем терапии.

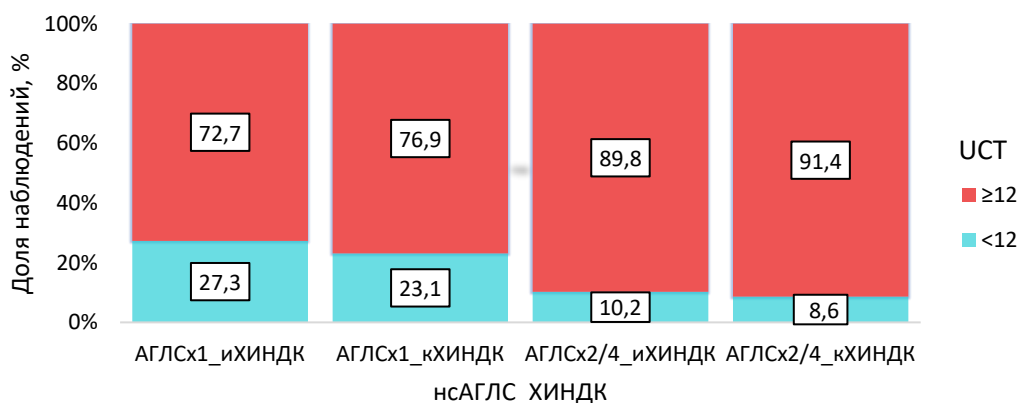


Рисунок 1 – Доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания (УСТ<12) в зависимости от группы и объема получаемой терапии

Сравнение кСДГ и иСДГ

При сравнении двух групп (таблица 4) в группе кСДГ пациенты были моложе (30,5 [25,00; 35,75] против 40,00 [29,00; 50,00] лет, соответственно, $p = 0,002$), с началом заболевания в более раннем возрасте (27,34 (13,30) против 34,15 (12,46) лет, соответственно, $p = 0,017$). В этой группе

чаще встречался АО (37 % против 10 %, $p = 0,004$). У пациентов с кСДГ отсутствует АтД, который в группе иСДГ встречается в 12,5% случаев ($p=0,019$).

Таблица 4 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кСДГ и иСДГ

Характеристика	СДГ (n=86)		P value
	кСДГ (n=46)	иСДГ (n=40)	
Возраст, лет	30,50 [25,00; 35,75]	40,00 [29,00; 50,00]	0,002
Пол:			
Ж	28 (60,9%)	29 (72,5%)	0,255
М	18 (39,1%)	11 (27,5%)	
Дебют заболевания, лет *	27,34 (13,30)	34,15 (12,46)	0,017
Продолжительность заболевания, мес *	36,00 [13,25; 69,00]	25,00 [7,00; 108,00]	0,330
Ангиоотеки	17 (37,0%)	4 (10,0%)	0,004
Системные реакции	2 (4,4%)	0 (0,0%)	0,496
Сопутствующая ХСК	25 (54,3%)	16 (40,0%)	0,184
Семейная история крапивницы	2 (4,3%)	3 (7,5%)	0,660
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	12 (26,1%)	14 (35%)	0,336
АРК** (n, % от общего числа)	12 (26,1%)	12 (30,0%)	0,687
БА** (n, % от общего числа)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1,000
АтД** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	5 (12,5%)	0,019
УСТ	7,58 (3,49)	9 (3,21)	0,104
≥12	8 (17,4%)	7 (19,4%)	1,000
<12	38 (82,6%)	29 (80,6%)	
DLQI	9 [6; 12]	7 [5; 10]	0,116
Общий IgE, МЕ/мл	125,60 [48,00; 237,00]	142,90 [65,30; 276,50]	0,416
Количество эозинофилов, кл/мкл	195,00 [122,50; 352,50]	200,00 [100,00; 230,00]	0,553
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [12,50; 65,00]	40,00 [20,00; 60,00]	0,606
АГЛС x 1	21 (45,7%)	24 (60,0%)	0,184
АГЛС x 2/4	25 (54,3%)	16 (40,0%)	
Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления); *** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и т.д.)			

Сравнение кХолК и иХолК

В группе кХолК в отличие от пациентов с иХолК (Таблица 5) достоверно выше частота коморбидной ХСК (42,9 % против 2,6 %, $p<0,001$), отсутствует АтД ($p=0,035$). Медиана уровня УСТ ниже (7 ± 4 против 10 ± 5 , $p=0,008$), как и доля пациентов с неконтролируемым течением заболевания (89,7% против 63,9%, $p = 0,021$). В данной группе достоверно больше пациентов на эскалированных дозах нсАГЛС (60,7% против 28,9%, $p= 0,010$), медиана уровня DLQI выше (8

(6-13) против 6 (2-10), $p=0,035$). Медиана уровня общего IgE выше (160.00 [90; 325], $p=0,02$), как и медиана количества эозинофилов (220.00 [180; 300], $p=0,002$).

Таблица 5 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кХолК и иХолК

Характеристика	ХолК (n=68)		P value
	кХолК (n=30)	иХолК (n=38)	
Возраст, лет	36,79 (13,8)	43,68 (15,19)	0,063
Пол:			
Ж	25 (83,3%)	30 (78,9%)	0,761
М	5 (16,7%)	8 (21,1%)	
Дебют заболевания, лет*	29,34 (16,17)	36,84 (16,78)	0,073
Продолжительность заболевания, мес*	54,00 [23,50; 125,25]	30,00 [12,75; 84]	0,317
Ангиоотеки	14 (46,7%)	14 (36,8%)	0,414
Системные реакции**	3 (10,7%)	4 (10,5%)	1,000
Сопутствующая ХСК	12 (42,9%)	1 (2,6%)	< 0,001
Семейная история крапивницы	2 (7,1%)	3 (7,9%)	1,000
Атопические заболевания (n, % от общего числа):			
АРК*** (n, % от общего числа)	10 (33,3%)	12 (31,6%)	0,725
БА*** (n, % от общего числа)	1 (3,6%)	3 (7,9%)	0,631
АтД*** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	6 (15,8%)	0,035
УСТ	7 ± 4	10 ± 5	0,008
≥12	3 (10,3%)	13 (36,1%)	0,021
<12	26 (89,7%)	23 (63,9%)	
DLQI	8 (6-13)	6 (2-10)	0,035
Общий IgE, МЕ/мл	160,00 [90; 325]	64,30 [35,20; 85,50]	0,020
Количество эозинофилов, кл/мкл	220,00 [180; 300]	100,00 [37,5; 200]	0,002
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [10,04; 30]	42,00 [10; 100]	0,054
АГЛС х 1	11 (39,3%)	27 (71,1%)	0,010
АГЛС х 2/4	17 (60,7%)	11 (28,9%)	

Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления); *** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и т.д.)

Сравнение кХолинК и иХолинК

Дебют заболевания у пациентов с кХолК (таблица 6) приходится на более старший возраст (24.39 (14.93) против 17,80 (3,20), $p=0,048$). В данной группе выше распространена

сопутствующая ХСК (48,3% для кХолинК против 19,1% для иХолинК, $p = 0,007$). У этих пациентов реже встречаются атопические заболевания (24,1% для кХолинК против 55,3% для иХолинК, $p = 0,008$) и полностью отсутствует АтД (0,0%). В группе иХолинК наиболее распространенным атопическим заболеванием является АРК (48,9%, $p=0,008$).

Таблица 6 — Сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с кХолинК и иХолинК

Характеристика	ХолинК (n=76)		P value
	кХолинК (n=29)	иХолинК (n=47)	
Возраст, лет	26 [22; 38]	27 [22; 33]	0,692
Пол:			
Ж	13 (33,3%)	7 (14,9%)	0,122
М	16 (66,7%)	40 (85,1%)	
Дебют заболевания, лет	24,39 (14,93)	17,80 (3,20)	0,048
Продолжительность заболевания, мес	54,50 [36; 105]	60 [34,50; 115,50]	0,616
Ангиоотеки	8 (33,3%)	7 (14,9%)	0,146
Системные реакции**	5 (21,7%)	10 (21,3%)	0,965
Сопутствующая ХСК	14 (48,3%)	9 (19,1%)	0,007
Семейная история крапивницы	2 (8,3%)	1 (2,2%)	0,269
Атопические заболевания (n, % от общего числа):	7 (24,1%)	26 (55,3%)	0,008
АРК*** (n, % от общего числа)	4 (13,8%)	23 (48,9%)	0,008
БА*** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	4 (8,5%)	0,292
АтД*** (n, % от общего числа)	0 (0,0%)	7 (14,9%)	0,087
УСТ	7 ± 3	7 (3)	0,487
≥12	2 (7,1%)	3 (7,0%)	1,000
<12	26 (92,9%)	40 (93,0%)	
DLQI	10 [8;12]	10 [7;14]	0,811
Общий IgE, МЕ/мл	144,50 [48,5; 291]	154,00 [66,80; 271]	0,886
Количество эозинофилов, кл/мкл	170,00 [100; 240]	150,00 [107,50; 222,50]	0,483
Количество базофилов, кл/мкл	30,00 [30,00; 40,00]	30,00 [27,50; 40,00]	0,653
АГЛС x 1	6 (25,0%)	22 (46,8%)	0,075
АГЛС x 2	18 (75,0%)	25 (53,2%)	

Примечание: * – относится к началу симптомов первой ХИНДК для группы кХИНДК; ** – бронхоспазм, затруднение глотания, слабость, головокружение, потеря сознания, снижение артериального давления); *** – встречались в сочетаниях у одного пациента (например, БА+АРК, АРК+АтД и т.д.)

Сравнительный анализ пациентов с кХИНДК и иХИНДК в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей ХСК

Наличие или отсутствие сопутствующей ХСК не повлияло на такие демографические показатели, возраста, пол, возраст начала, продолжительность. Также отсутствует разница между группами в распространенности АО, системных реакций, семейной истории ХК, атопических и аутоиммунных заболеваний, уровня общего IgE, эозинофилов и базофилов. Балл по UCT во всех группах соответствовал неконтролируемому течению заболевания. Наличие ХСК влияет на показатель DLQI только среди иХИНДК, при этом отсутствие ХСК характеризуется лучшим качеством жизни (7 [4; 11] против 10 [8; 16], $p=0,048$). При этом разницы в комбинированных группах не получено. Наличие сопутствующей ХСК обуславливает более высокий уровень эозинофилов (200 [120; 250] в группе Изолированные "ХСК+", 220 [175; 315] в группе Комбинированные "ХСК+" vs. 140 [90; 208] в группе Изолированные "ХСК-" и 165 [98; 335] в группе Комбинированные "ХСК-", при этом достоверное различие получено между группами Комбинированные "ХСК+" Изолированные "ХСК-", $p = 0,027$). В группе Изолированные "ХСК-" больше всего пациентов находились на стандартных дозах нсАГЛС (64,6%), в остальных группах более половины процентов пациентов получали эскалированные дозы.

Оценка дебютов крапивниц в группе кХИНДК

Среди всех пациентов с кХИНДК 68,2% ($n=43$) имеют одновременный дебют 2 ХИНДК (рисунок 2).

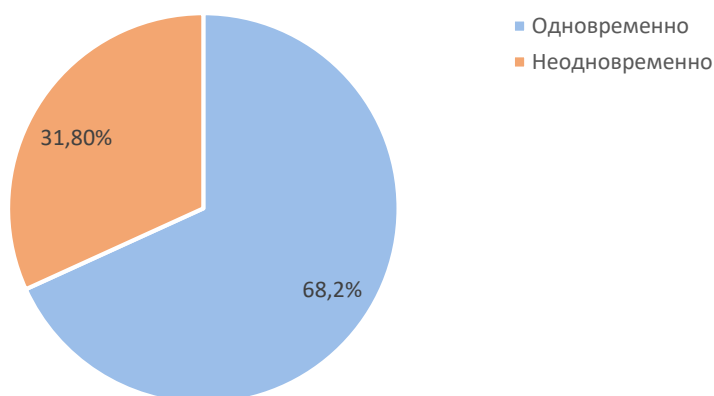


Рисунок 2 — Оценка одновременного дебюта двух ХИНДК в группе кХИНДК ($n=63$)

Такая же закономерность встречалась при анализе начала заболевания в каждой из групп кХИНДК: одновременное начало 2 индуцируемых крапивниц встречалось в 67,4% случаев в группе кСД, в 60% в группе кХолК и 62% в группе кХолинК ($p=0,786$).

Оценка дебютов крапивниц в группе кХИНДК с сопутствующей ХСК

При оценке дебютной крапивницы в группе кХИНДК с сопутствующей ХСК (n=32) 37,5% (n=12) имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК, у 31,2% (n=10) первой дебютировала ХСК и у 31,2% (n=10) – ХИНДК (рисунок 3).

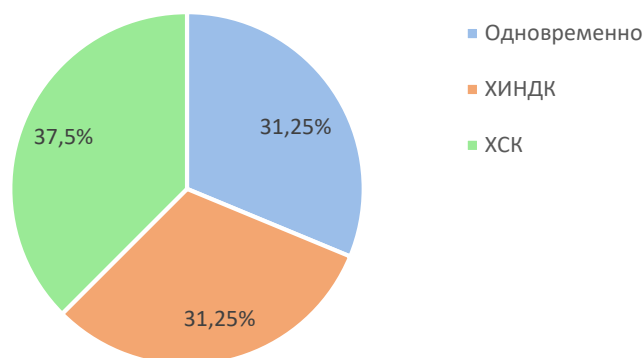


Рисунок 3 — Оценка дебютной крапивницы в группе комбинированных ХИНДК с сопутствующей ХСК (n=32)

Оценка дебютов крапивниц в группе иХИНДК с сопутствующей ХСК

При оценке дебютной крапивницы в группе изолированных крапивниц с сопутствующей ХСК (n=26) 42,4% (n=11) имели одновременный дебют ХСК и ХИНДК, у 30,7% (n=8) первой дебютировала ХСК, у 26,9% (n=7) первой дебютировала ХИНДК.

Таким образом, у пациентов с двумя ХИНДК время их возникновения более тесно связано друг с другом по сравнению с началом ХИНДК и коморбидной ХСК. Это факт может свидетельствовать об общности патогенеза разных ХИНДК, связанного с аутоиммунитетом и/или аутоаллергией.

Критический порог триггера

Оценка критического порога триггера

Проведена оценка порогов в каждой из комбинированных (кХолК, кСДГ, кХолинК) и изолированных (иХолК, иСДГ, иХолинК) групп (Таблица 7). В группе кХолК порог был статистически значимо выше, чем в группе иХолК (21,00 [17,25; 25,00] против 18,00 [14,00; 22,00] °С соответственно, $p=0,013$). В группе кСДГ порог был статистически значимо выше, чем в группе иСДГ (4,00 [3,00;4,00] против 3,00 [2,00;4,00] TFS соответственно, $p=0,036$). В группе кХолинК порог выше, чем в группе иХолинК, однако статистически значимой разницы между группами не получено (17,00 [10,00; 20,00] против 13,00 [6,50; 19,00] минут соответственно, $p=0,210$).

Таблица 7- Оценка критического порога триггера в различных группах

Показатель	Группа		P
	кХолК	иХолК	
Порог	21,00 [17,25; 25,00]	18,00 [14,00; 22,00]	0,013
	кХолинК	иХолинК	
	17,00 [10,00; 20,00]	13,00 [6,50; 19,00]	0,210
	кСДГ	иСДГ	0,036
	4,00 [3,00;4,00]	3,00 [2,00;4,00]	

Корреляционные связи критического порога триггера и иных признаков.

Проводилась оценка корреляции порогов и различных признаков в группах кСДГ, кХолК, кХолинК и иСДГ, иХолК и иХолинК. В группе кСДГ отмечается положительная корреляция порога и мужского пола ($r=0,34$; $p=0,04$), и отрицательная корреляция порога и уровня общего IgE ($r=-0,36$; $p=0,02$) и АО в ($r=-0,37$; $p=0,01$). В группе иХолинК найдена положительная корреляция порога и АО ($r=0,29$; $p=0,04$). В группе иХолК отрицательная корреляция с атопическими заболеваниями ($r=-0,53$; $p=0,0006$). В группе иСДГ положительная корреляция порога с DLQI ($r=0,42$; $p=0,02$).

Долгосрочные исходы

Из 63 пациентов группы кХИНДК (рисунок 4): 23 пациента получают ГИБТ (21 человек – омализумаб, 2 пациента – дупилумаб), у 24 пациентов отсутствуют сведения об обращении за медицинской помощью по ОМС по поводу симптомов крапивницы, 2 пациента находятся в ремиссии, 4 пациента имеют контролируемое течение заболевания на эскалированных дозах нсАГЛС, 2 пациента контролируются на стандартной дозе нсАГЛС, 7 пациентов продолжают иметь неконтролируемое течение симптомов. Двое пациентов не получают нсАГЛС. Ремиссия наступила только у 2 пациентов (СД + ХолК, СДГ + ЗКД), активные симптомы сохраняются у 37 пациентов.

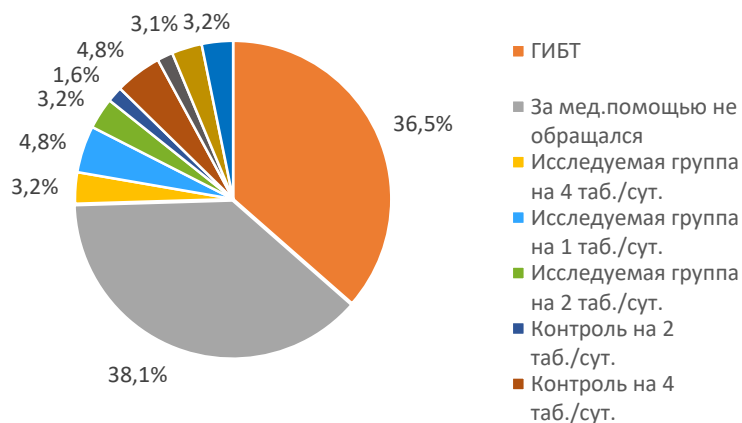


Рисунок 4 — Долгосрочные исходы у пациентов в группе кХИНДК.

Проводилась оценка контроля и качества жизни у пациентов на ГИБТ (рисунок 5) после 3 (UCT-3, DLQI-3), 6 (UCT-6, DLQI-6) и 12 (UCT-12, DLQI-12) месяцев терапии. До 3 месяцев терапии долечились 16 пациентов, до 6 месяцев – 12 пациентов, до 12 месяцев – 8 человек. Динамика UCT: UCT-3 12,00 [10,00 – 16,00]; UCT-6 15,00 [11,00 – 16,00]; UCT-12 16,00 [14,50 – 16,00].

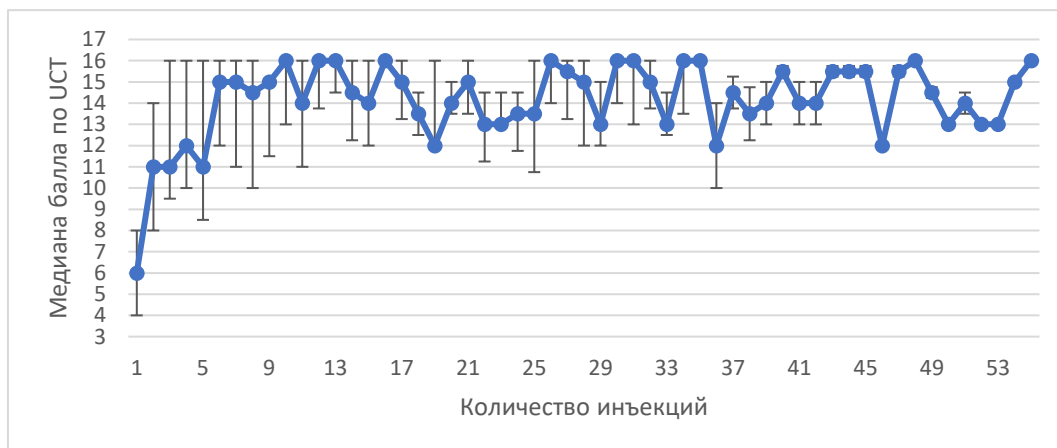


Рисунок 5 — Динамика показателя UCT на фоне проведения анти-IgE терапии.

Режим дозирования дупилумаба составлял 300 мг 1 раз в 2 недели. У пациента 1 контроль над симптомами крапивницы был обретен к 5 инъекции, суммарно терапия проводилась в течение 42 месяцев. У пациента 2 контроль на 3 инъекции, полный контроль на 6 инъекции, суммарное время терапии 11 месяцев (рисунок 6).

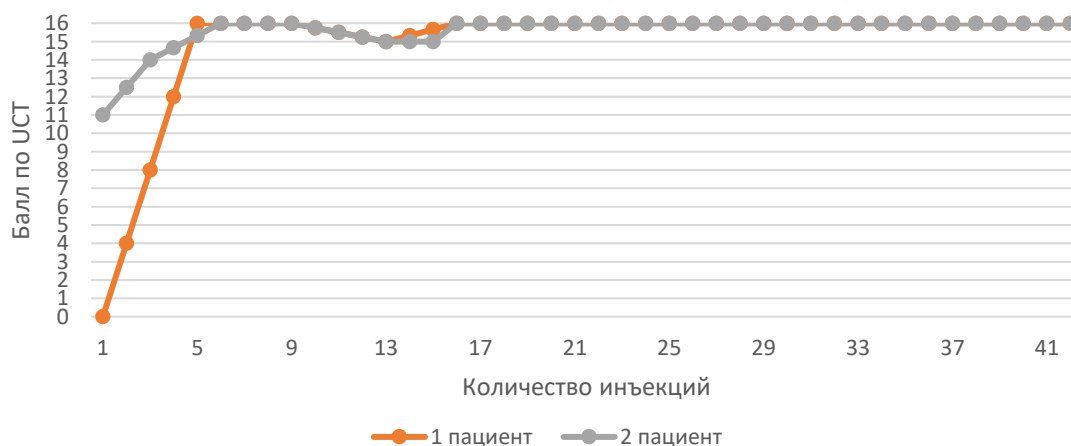


Рисунок 6 — Динамика UCT у пациентов на фоне анти-IL4,13 терапии

ВЫВОДЫ

1. Согласно сравнительному анализу при кХИНДК достоверно чаще встречаются АО (36,5% vs. 20%, $p = 0,014$), ХСК (50,8% vs. 20,8%, $p < 0,001$), выше уровень эозинофилов крови

(200 [125,00; 320,00] vs. 160,00 [90,00; 225,00], $p = 0,026$), как сопутствующее заболевание отсутствует АтД (0% vs. 14,4%, $p = 0,002$).

2. Для каждого варианта кХИНДК с наиболее распространенными формами ХИНДК характерны следующие клиничко-лабораторные особенности:

2а. При кСДГ наблюдается более ранний дебют заболевания в возрасте 27,34 (13,30) vs. 34,15 (12,46) лет ($p = 0,017$) и высокая распространенность АО (37 % vs. 10 %, $p = 0,004$), не встречается сопутствующий АтД (0% vs. 12,5%, $p=0,019$);

2б. При кХолК чаще регистрируется сопутствующая ХСК (42,9 % vs. 2,6 %, $p<0,001$) и отсутствие признаков АтД (0% vs. 15,8%), более характерно применение эскалированных доз нсАГЛС (60,7% vs. 28,9%, $p = 0,010$), низкий уровень контроля заболевания (УСТ 7 ± 4 vs. 10 ± 5 , $p=0,008$, доля пациентов с УСТ<12 (89,7% vs. 63,9%, $p = 0,021$)), выше уровень общего IgE (160,00 [90; 325] vs. 64,30 [35,20; 85,50], $p = 0,02$) и эозинофилов (220,00 [180; 300] vs. 100,00 [37,5; 200] $p = 0,002$).

2в. У пациентов с кХолинК наблюдается высокая распространенность сопутствующей ХСК (48,3% vs. 19,1%, $p = 0,007$) и низкая встречаемость атопических заболеваний (24,1% vs. 55,3%, $p = 0,008$) и АтД (0,0% vs. 14,9, $p=0,087$), характерен более поздний дебют заболевания (24.39 (14.93) vs. 17,80 (3,20) лет ($p=0,048$)).

3. В случае наличия сопутствующей ХСК при кХИНДК одновременный дебют спонтанных и индуцируемых симптомов встречался в 37,5% случаев, одновременный дебют двух сочетанных индуцируемых форм встречался в 68,2% случаев.

4. Критический порог триггера при кХИНДК и иХИНДК отличается в группах с СДГ (4,00 [3,00;4,00] TFS vs. 3,00 [2,00;4,00] TFS, $p=0,036$) и ХолК (21,00 [17,25; 25,00] °C vs. 18,00 [14,00; 22,00] °C, $p=0,013$).

5. Показана крайне низкая эффективность (УСТ<12) терапии нсАГЛС в стандартных (23,1%) и эскалированных дозах (8,6%) у пациентов с кХИНДК ($n=63$);

6. Согласно результатам долгосрочного наблюдения пациентов с кХИНДК ($n=39$), спонтанная ремиссия достигнута у 5% ($n=2$), на фоне нсАГЛС контроль у 6 из 13 пациентов. На анти-IgE ($n=21$) терапии отмечается поступательное улучшение уровня контроля (Me УСТ 12,00 [10,00 – 16,00] баллов) к 3 месяцам ($n=18$) и полный контроль симптомов (Me УСТ 16,00 [14,50 – 16,00] баллов) к 12 месяцам лечения ($n=8$). На терапии анти-IL-4,13R ($n=2$) контроль (УСТ=12) и полный контроль (УСТ=16) был достигнут у первого пациента на 2 и 6 месяце, у второго - 4 и 5 месяцах, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на наличие ХИНДК рекомендовано проводить провокационное тестирование со всеми потенциальными триггерами симптомов, ввиду возможности гипер- и гиподиагностики данного заболевания
2. В отличие от пациентов с ХСК, у пациентов с ХИНДК в большинстве случаев отмечается неэффективность нсАГЛС, в том числе в эскалированных дозах. В связи с этим необходим своевременный переход на следующие терапевтические линии.
3. Особого внимания требуют изолированные и комбинированные формы пациентов с ХолинК и ХолК ввиду неэффективности первой линии терапии, что требует адаптации терапевтических алгоритмов.
4. Требуется повышение настороженности по дебюту новых сочетанных форм при изолированных ХСК и ХИНДК.
5. Пациенты с кХИНДК имеют поступательное улучшение ответа на анти-IgE терапию, таким образом необходимо профилактировать преждевременный пересмотр терапии омализумабом ввиду возможности позднего окна ответа.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Лебедкина М.С.** Эпидемиология хронических индуцированных крапивниц в городе Москве / Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова, И.В. Данилычева, М.С. Лебедкина, В.И. Михайлова, Е.В. Ковалькова, Н.С. Чикун, А.В. Караулов, М.А. Лысенко // **Российский аллергологический журнал.** — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 317–327. [Web of Science, Scopus].
2. **Лебедкина М.С.** Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию / Н.П. Мальцева, Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова, Е.В. Ковалькова, М.С. Лебедкина, А.Ю. Скворцова, А.А. Чернов, А.В. Караулов, М.А. Лысенко // **Российский аллергологический журнал.** — 2023. — Т. 20. — № 1. — С. 19–28. [Web of Science, Scopus]
3. **Лебедкина М.С.** Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии / С.А. Сердотецкова, И.В. Данилычева, Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, Е.В. Ковалькова, М.С. Лебедкина, А.В. Караулов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина // **Российский аллергологический журнал.** — 2023. — Т. 20. — № 1. — С. 74–96. [Web of Science, Scopus].
4. **Лебедкина М.С.** Анализ пациентов с холодовой крапивницей в аспекте типичной и атипичной формы / М.С. Лебедкина, Г.В. Андренова, А.А. Чернов, А.Д. Душкин, Е.А. Никитина, А.В. Караулов., М.А. Лысенко, Д.С. Фомина // **Российский аллергологический журнал.** — 2024. — Т. 21. — № 1. — С. 98–111. [Web of Science, Scopus].
5. **Лебедкина М.С.** Измерение порогового значения температуры при провокационном

тестировании пациентов с температурной крапивницей / Данилычев, М. В., Мансуров, Г. К., Кершнер, В. А., Анциперов, В. Е., Фомина, Д. С., Лысенко, М. А., Андренова, Г. В., Чернов, А. А., Колдунов, А. А., Лебедкина, М. С., Данилычева, И. В. // Акустооптические и радиолокационные методы измерений и обработки информации : Труды XVII Международной научно-технической конференции, Суздаль, 23–26 сентября 2024 года. — Москва : Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, 2024. — С. 303–307. — EDN UAXGWV

6. **Лебедкина М.С.** Хроническая индуцируемая крапивница : монография / Фомина Д. С., Лебедкина М. С., Андренова Г. В. // — Москва : ИД «АБВ-пресс», 2024. — 262 с. — ISBN 978-5-6051364-7-7. — Текст : непосредственный.

7. **Lebedkina, M. S.**, Chronic inducible urticaria – Having more than one is common and clinically relevant / M.S. Lebedkina, E.V. Kovalkova, G.V. Andrenova, A.D. Dushkin, E.A. Nikitina, E. Kocatürk, M. Maurer, D.S. Fomina // GUF 2024 : 7th GA²LEN Global Urticaria Forum, Berlin, 4–5 December 2024 : abstract book. — Berlin, 2024.

8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025621513 Российская Федерация.** Данные пациентов с комбинированными формами индуцируемых крапивниц, подтверждённых провокационным тестированием – база данных : № 2025621513 : заявл. 27.02.2025 : опубли. 03.04.2025 / Фомина Д. С., Круглова Т. С., Лебедкина М. С., Ковалькова Е. В., Андрёнова Г. В., Никитина Е. А., Душкин А. Д., Лысенко М. А. // Федерация службы по интеллектуальной собственности. — Бюллетень № 4.

9. **Lebedkina M.** Chronic inducible urticaria: having more than one is common and clinically relevant / M. Lebedkina, E. Kovalkova, G. Andrenova, A. Dushkin, A. Chernov, E. Nikitina, A. Karaulov, M. Lysenko, M. Maurer, E. Kocatürk, D. Fomina // **Frontiers in Immunology**. — 2025. — Vol. 16. — P. 1584771. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

10. **Lebedkina M.** Can synthetic data allow for smaller sample sizes in chronic urticaria research? / A. Gutsche, P. Salameh, S.S. Jahandideh, M. Roodsaz, S. Kutan, A. Salehzadeh-Yazdi, E. Kocatürk, S. Gregoriou, S.F. Thomsen, K. Kulthanan, P. Tuchinda, J. Dissemond, A. Kasperska-Zajac, M. Zajac, M. Zamłyński, M. van Doorn, C.A.S. Parisi, J. G. Peter., C. Day, C. McDougall, M. Makris, D. Fomina, E. Kovalkova, N. Streliaev, G. Andrenova, M. Lebedkina // **Clinical and Translational Allergy**. — 2025. — Vol. 15. — № 8. — P. e70087. [**Web of Science, Scopus, PubMed**]

11. **Lebedkina M.** Sex matters in CSU: Women face greater burden and poorer urticaria control, especially in midlife — CURE insights / E. Kocatürk, P. Salameh, R. Asero, M. Bizjak, A. Gimenez-Arnau, C. Grattan, D. Pesqué, N. Planella-Fontanillas, L.S. Herzog, T. Buttgerit, H. Bonnekoh, D. Fomina, E. Kovalkova, M. Lebedkina // **Journal of the European Academy of**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ХИНДК — хроническая индуцируемая крапивница
ХК — хроническая крапивница
АО — ангиоотек
ХолинК — холинергическая крапивница
ХолК — холодовая крапивница
СДГ — симптоматический дермографизм
ЗКД — замедленная крапивница от давления
ТеплК – тепловая крапивница
АК — аквагенная крапивница
ХСК — хроническая спонтанная крапивница
кХИНДК — комбинированные формы ХИНДК
нсАГЛС — неседативные антигистаминные лекарственные средства
кСДГ — комбинированный симптоматический дермографизм
кХолК — комбинированная холодовая крапивница
кХолинК — комбинированная холинергическая крапивница
иСДГ — изолированный симптоматический дермографизм
иХолК — изолированная холодовая крапивница
иХолинК — изолированная холинергическая
ПТ — провокационное тестирование
СГКС — системные глюкокортикостероиды
АРК — аллергический риноконъюнктивит
БА — бронхиальная астма
АтД — атопический дерматит
УСТ — urticaria control test
DLQI — Dermatology Life Quality Index
TFS — Total Fric Score