

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (РОСБИОТЕХ)»

На правах рукописи



Головинов Андрей Иванович

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Сорокина Екатерина Вячеславовна

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Классификация и эпидемиология	12
1.2. Особенности этиопатогенеза крапивницы	16
1.3. Биомаркеры при хронической крапивнице	29
1.4. Дифференциальная диагностика	30
1.5. Современные принципы терапии крапивницы	32
1.5.1. Биологическая терапия	35
1.5.2. Альтернативная терапия крапивницы.....	38
1.5.3. Лиганды рецепторов врожденного иммунитета (TLRs)	39
1.5.4. Иммуномодулирующая терапия.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Объект исследования	43
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинические методы исследования	44
2.2.2. Лабораторные методы исследования	45
2.2.3. Дополнительные методы исследования.....	49
2.2.4. Статистические методы.....	49
2.3. Характеристика методов терапии.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1. Клиническая характеристика больных	52
3.2. Идентификация вирусных и бактериальных агентов.....	61
3.3. Результаты иммунологических исследований	65
3.4. Результаты проводимого лечения	73
3.4.1. Клинический эффект проводимой терапии	73
3.4.2. Динамика инфекционных показателей после терапии	77
3.4.3. Динамика иммунологических показателей после терапии.....	79
3.5. Клинические случаи хронической идиопатической крапивницы.....	85
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91

ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
ПРИЛОЖЕНИЕ А	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В структуре аллергических заболеваний крапивница является одной из сложнейших проблем дерматологии и аллергологии. Распространённость крапивницы, упорное течение и низкая эффективность лечебных мероприятий обуславливают социальную значимость патологии [25,36,140]. Превалирование в клинической картине заболевания выраженного зуда и сопутствующего ему нарушения сна приводят к значительному снижению качества жизни больных [15,139,168]. Популяционные данные по заболеваемости крапивницей варьируют от 2,1 до 20% [39,71,116,188]. Примерно у 30% пациентов острая крапивница приобретает хроническое рецидивирующее течение [49,141,163,206]. В последние десятилетия отмечается рост распространённости хронических форм крапивницы [82,102,190,206], которые в общей популяции составляют от 0,1 до 3% [221].

Этиопатогенез крапивницы носит мультифакториальный характер. Дегрануляцию тучных клеток чаще всего инициируют аллергены, участвующие в IgE-опосредованных реакциях. [153]. Однако, в патогенезе крапивниц значению IgE-опосредованной гиперчувствительности отводится незначительная роль, учитывая низкую частоту встречаемости аллергических крапивниц среди хронических форм - 4-7% [227]. Хроническая крапивница может вызываться физическими факторами, бактериальными и вирусными инфекциями [71], часто крапивница связана с аутоиммунными механизмами [71,82,154,194]. Идиопатическая крапивница наблюдается у 35-80% больных с хроническим течением заболевания. [190]. До настоящего времени остаются неясными механизмы активации тучных клеток под действием инфекционных агентов. Источником бактериальной сенсibilизации чаще являются воспалительные очаги придаточных пазух носа, мочевыводящей системы, полости рта, колонизация *Helicobacter pylori* [63,224]. Данные свидетельствуют о высокой степени носительства *Staphylococcus aureus* в виде назального инфицирования пациентов с

хронической крапивницей, а также наличия IgE антител к SEA, SEB, и TSST [135]. Имеются данные о роли вирусов в возникновении и развитии хронической крапивницы [91,140,156]. Патогенетические механизмы, в которых инфекционные агенты могут индуцировать развитие крапивницы, пока не до конца понятны, однако, в формировании аутореактивности их ведущая роль неоспорима. Наличие хронической инфекции способствует изменению иммунологической реактивности, что в свою очередь создает благоприятные условия для развития реакций гиперчувствительности [64,139,188].

Хроническая крапивница чаще всего вызвана дисбалансом между цитокинами и подгруппами Т-лимфоцитов [106,133]. Интерлейкины играют важную роль при рецидивах [136,182]. Сигнальный путь JAK/STAT имеет решающее значение в аллергическом воспалении после активации предшествующими воспалительными факторами, включая факторы роста и интерлейкины [112,182]. Динамический дисбаланс Th1/Th2 клеток тесно связан с патогенезом крапивницы, существует взаимосвязь между динамическим дисбалансом Th17/Treg клеток в CD4+T клеточных субпопуляциях лимфоцитов [56,203].

На современном этапе хроническая крапивница характеризуется торпидностью к проводимой терапии [24,29,30,119,199]. Только около 60% пациентов с ХК отвечают на четырехкратное увеличение дозы антигистаминных препаратов [219], остальным требуются другие методы терапии, такие как циклоспорин, омализумаб или короткий курс системных кортикостероидов [39].

Частая ассоциация хронической идиопатической крапивницы с очаги хронической инфекции требует проведения соответствующего диагностического поиска и лечения сопутствующей инфекционной патологии у пациентов [71,218]. Применение препаратов на основе микробных антигенов продемонстрировало свою высокую эффективность при других хронических дерматозах и аллергических заболеваниях, что и явилось обоснованием для проведения настоящей работы.

Степень разработанности темы исследования

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

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

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

Задачи:

1. Изучить особенности течения хронической идиопатической крапивницы на современном этапе.
2. Определить частоту выявления бактериальной и вирусных агентов и их этиопатогенетическое значение при хронической идиопатической крапивнице.
3. Выявить характер иммунологических нарушений у больных хронической идиопатической крапивницей и оценить их динамику на фоне применения комбинированной терапии.

4. Провести оценку терапевтического эффекта и динамики иммунологических показателей при использовании комбинированной терапии с применением препарата на основе микробных антигенов у больных хронической идиопатической крапивницей.

Научная новизна

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований больных хронической идиопатической крапивницей, выявившие нарушения в системе иммунитета, позволили разработать патогенетически обоснованный подход к

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

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

Методология и методы исследования

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

Личный вклад автора

Автор принимал личное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна исследования, определении цели и задач исследования,

клиническом обследовании и исследовании иммунного статуса пациентов, проведение терапии и наблюдение за пациентами в ходе терапии и в ближайшие и отдаленные сроки после терапии, анализе данных, в том числе и в статистической обработке результатов, в интерпретации и визуализации полученных данных, а также в формулировании выводов и практических рекомендаций. Подготовка публикаций по проведенной работе, апробация результатов исследования, написание и оформление данной рукописи выполнены автором самостоятельно.

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

4. Развитие хронической идиопатической крапивницы сопровождается дисбалансом в цитокиновом статусе, характеризующимся повышенной продукцией провоспалительного ИЛ-1 β и противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-5; снижением содержания лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+, CD8+ на фоне повышения экспрессии маркера ранней активации лимфоцитов (CD25+) и индукторного фактора апоптоза CD95+ на лимфоцитах. Выявлены особенности экспрессии Toll-подобных рецепторов на лейкоцитах периферической крови в зависимости от характера течения заболевания и сопутствующей патологии. Для

хронической идиопатической крапивницы на фоне вирусно-бактериальной патологии характерны низкие уровни экспрессии TLR3 (в 14 раз по сравнению с здоровыми).

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

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

дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Дерматовенерология и косметология: Синтез Науки и Практики», Москва, 15-16 октября 2024 г.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе: 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 - иная публикация, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Классификация и эпидемиология

Хроническая идиопатическая крапивница (ХСК) — хроническое аллергическое заболевание кожи, в основе которого лежит сложное и до сих пор не до конца изученное взаимодействие между аутоиммунитетом, опосредованным иммуноглобулинами IgG и IgE, которое приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов, клинически проявляющееся спонтанным возникновением волдырей, ангионевротического отека и зуда. Терминология и классификация крапивницы вызывала множество споров и дискуссий. Однако всегда проводилось разделение крапивницы по длительности течения на острую и хроническую формы. Острая крапивница характеризуется продолжительностью от нескольких часов до 6 недель, и хроническая — более 6 недель. Хроническая крапивница характеризуется рецидивирующими, транзиторными, зудящими волдырями, которые появляются ежедневно или почти ежедневно. В последнее десятилетие в классификацию различных форм крапивницы был положен патогенетический принцип, согласно которому выделяют иммунологическую и неиммунологическую (псевдоаллергическую) формы [29]. В зависимости от этиологии и патогенеза также выделяют идиопатическую крапивницу [40,192]. Известно, что крапивница может являться синдромом аутоиммунных, онкологических, инфекционных заболеваний. Российские клиницисты в течение ряда лет пользовались классификацией крапивницы S.Fineman (1984) (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация крапивницы (S.Fineman, 1984)

1	Иммунологическая крапивница	тип1
		тип2
		тип3
2	Анафилактоидная крапивница	врожденный ангионевротический отек
		вызванная химическими либераторами медиаторов
		вызванная чувствительностью к гистамину

Продолжение Таблицы 1

3	Физическая крапивница	Холодовая
		От давления
		Температурная
		Солнечная
		Уртикарный дермографизм
		Вибрационная
4	Смешанная группа	папулезная
		пигментная
		мастоцитоз системный
		как проявление инфекционных заболеваний
		при системных заболеваниях
		идиопатическая
		психогенная

С 1997 года по настоящее время в практическом здравоохранении используют международную классификацию болезней, согласно которой крапивница включает:

L50.0. Крапивница аллергическая

L50.1. Крапивница идиопатическая

L50.2. Крапивница от воздействия высоких и низких температур

L50.3. Дермографическая

L50.4. Вибрационная

L50.5. Холинергическая

L50.6. Контактная Крапивница

L50.8. Другая хроническая; периодически повторяющаяся

L50.9. Неуточненная крапивница

L.28.2. Папулезная крапивница

L.56.3. Солнечная крапивница

Q.82.2. Пигментная крапивница

T.78.3. Отек Квинке

Наибольшие изменения классификация крапивницы претерпела в последнее десятилетие. На заседании 2-го интернационального Собрания в 2004 году «Крапивница-2004» по совместной инициативе с Дерматологической секцией

ЕААСI\GA2 LEN\EDF на дискуссии был оформлен единый согласительный документ, включающий рабочую классификацию крапивниц (таблица 2) [100].

Таблица 2 – Классификация крапивницы

Группы	Подгруппы
Физическая	Холодовая
	От давления
	Температурная
	Солнечная
	Уртикарный дермографизм
	Вибрационная
Спонтанная (обычная)	Острая (волдыри возникают в течение менее чем 6 недель, исчезают в течение 24 часов)
	Хроническая (более 6 недель ежедневно), в том числе идиопатическая
Другие	Аквагенная
	Холинергическая
	Контактная
	Индукцированная
	Вследствие физической нагрузки
Ангioneвротический отек без крапивницы	Наследственный ангионевротический отек
Исторически относящиеся крапивнице формы	Пигментная
	Уртикарный васкулит
	Семейная холодовая крапивница
Редкие синдромы, ассоциированные крапивницей	C.Muckle-Well s
	C.Schnitzler s
	Cgleich s
	C.Well s

В современной классификации крапивницу по длительности течения разделяют на острую (обычную или спонтанную) и хроническую. Хроническая форма диагностируется при ежедневном появлении волдырей на протяжении более

шести недель. Хроническая крапивница может быть аутоиммунная и идиопатическая. Современная классификация, в которой идиопатическая крапивница отнесена к спонтанной хронической крапивнице, не учитывает этиопатогенетических механизмов. В настоящее время этиологическая классификация крапивницы не используется, так как у одного и того же больного встречаются несколько типов крапивницы (например, аутоиммунная в сочетании с замедленной от давления или с другими формами). Вместе с тем, выявление причины заболевания необходимо, так как ее устранение, в ряде случаев, может привести к излечению.

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–5% населения, женщины болеют чаще мужчин [16,22,29]. По данным систематического обзора и метаанализа хроническая крапивница у взрослых в общей популяции составляет 0,7 и 1,4% соответственно, у детей до 15 лет – до 1,1% [22,23,27,25,28,29].

По разным данным, распространенность всех типов крапивницы в течение жизни обычно составляет менее 10%, тогда как хроническая крапивница (ХК) развивается только примерно у четверти этих людей.^{5,6} Точечная распространенность ХК, согласно отчетам о кодировании в системах здравоохранения разных стран, колеблется от 0,1 до менее 1% в мире [189].

В среднем в популяции хроническая крапивница регистрируется приблизительно у 1% лиц [10,14,39]. Причем женщины болеют почти в 2 раза чаще, чем мужчины, а дебют заболевания наиболее часто приходится на 3–5-е десятилетия жизни [10]. Среди главных факторов риска развития хронической крапивницы отмечают ожирение, тревожные, диссоциативные и соматоформные расстройства, злокачественные новообразования [11].

Заболевание распространено повсеместно, за последнее десятилетие отмечается рост числа больных в 2-10 раз [22,176]. Распространенность хронической крапивницы среди детей до 18 лет составляет в среднем 1,4%, у взрослых данный показатель варьирует от 0,1 до 1,5% [61,176,205].

1.2. Особенности этиопатогенеза крапивницы

Патогенез крапивницы во многом остаётся невыясненным, хотя признано, что основным механизмом разных видов крапивницы является высвобождение медиаторов тучными клетками [49,90,231].

Тучные клетки — это тканевые иммунные клетки, участвующие в развитии анафилаксии и атопии, возникающих в результате высвобождения гистамина, опосредованного $Fc\epsilon RI/IgE$, и образования липидных медиаторов и цитокинов. Хорошо известно, что высвобождение кальция (Ca^{2+}) из внутриклеточных депо и его последующий приток через кальциевые каналы, необходимы для опосредованного IgE высвобождения вновь синтезированных медиаторов [19].

Развитие острой крапивницы в большинстве случаев связано с инфекционными заболеваниями. Однако при формировании хронических форм крапивниц не всегда удается выяснить этиопатогенез и тем более определить роль инфекционных агентов. В этих случаях устанавливается диагноз хронической идиопатической (спонтанной) крапивницы.

Внутрикожная инъекция гистамина приводит к образованию волдыря, сохраняющегося от нескольких минут до нескольких часов, тогда как волдыри у больных крапивницей сохраняются порой более 12 часов, что говорит об одновременном участии других медиаторов [89,225].

Хотя крапивница всегда считалась заболеванием, обусловленным только тучными клетками, сейчас известно, что она включает в себя нарушение регуляции как тучных клеток, так и базофилов с их последующей активацией и дегрануляцией, а также участие других клеток, например, эозинофилов, Т- и В-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток и нейропептидов [6].

Тучные клетки (мастоциты), являются основными эффекторными клетками при большинстве случаев крапивницы и ангиоотека. Их предшественниками служат $CD34+$ стволовые клетки, которые под влиянием факторов роста стволовых клеток и $IL-3$ начинают дифференцироваться в костном мозге, а окончательное

созревание происходит в соединительной ткани [132,59,231]. Помимо участия в аллергических реакциях, тучные клетки признаны важными эффекторами, обеспечивающими защитный иммунный ответ против бактерий [38,156,185,207].

Основными эффекторами противовирусного Т-клеточного звена иммунитета являются цитотоксические лимфоциты, играющие главную роль в элиминации вируса, что достигается двумя путями: их способностью вызывать гибель инфицированных клеток, а также секретировать противовирусные факторы (IFN α , IFN γ , TNF α) [43].

Активация тучных клеток сопровождается синтезом большого числа цитокинов (IL-1–10, IL-12,13, IL-15,16, IL-18, IL-25 и TNF- α ,) и хемокинов (IL-8, CCL2–5, CCL8, CCL11,) [46143,157]. Активация через TLR2 преимущественно индуцирует продукцию TNF, IL-4, IL-5, IL-6 и IL-13 и приводит к дегрануляции, тогда как стимуляция через TLR4 не вызывает дегрануляции, но стимулирует синтез TNF, IL-1 β , IL-6 и IL-13, не влияя на выработку IL-4 и IL-5 [4,199].

Мастоциты кожи вырабатывают фибронектин и ламинин посредством поздней активации β 1 интегринов VLA-3, VLA-4 и VLA-5, фибронектин также посредством $\alpha_v\beta_3$ интегрин. После воздействия с аллергеном в течение 20 минут появляются клинические проявления ранней фазы аллергической реакции (при аллергической крапивнице) или без него (при псевдоаллергической крапивнице по старой классификации). Через 4–6 часов развивается поздняя фаза реакции, в которой участвуют эозинофилы, базофилы, лимфоциты и нейтрофилы. Их накопление связано с повышенной экспрессией адгезивных молекул: P, E, L-селектинов, интегринов и ICAM [29]. Мастоциты кожи высвобождают гистамин в ответ на соединение 48/80, C5 α , морфин и кодеин. Нейропептиды, субстанция P, вазоактивный интерстициальный пептид и соматостатин активируют мастоциты для секреции гистамина. Все эти вещества действуют одинаково — они вызывают прилив ионов Ca $^{2+}$ в клетку, что является необходимым условием дегрануляции. Образование микротрубочек и перемещение гранул к плазматической мембране приводят к слиянию гранул с мембраной и высвобождению содержимого гранул — ранее синтезированных медиаторов. Изменения плазматической мембраны,

сопровождающееся активацией фосфолипазы A₂, обуславливают высвобождение арахидоновой кислоты, которая затем подвергается действию фермента тучной клетки - липоксигеназы или циклоксигеназы. К образующимся при этом липидным метаболитам циклоксигеназного пути относятся простагландины (PGD₂) и тромбоксаны, липоксигеназного пути - лейкотриены (LTC₄, LTD₄ и хемотаксический LTB₄). Липидные медиаторы гранул оказывают эффект трех видов. Хемотаксические агенты привлекают к месту активации тучных клеток эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеарные клетки, включая лимфоциты. Активаторы воспаления могут вызывать расширение сосудов и отек [30, 231].

Согласно мнению ряда исследователей, главным медиатором, реализующим воспалительную реакцию в результате дегрануляции тучных клеток сосочкового слоя кожи, является гистамин [122]. Результатов высвобождения медиаторов воспаления являются вазодилатация и увеличением сосудистой проницаемости, отек и как следствие раздражение периферических нервных волокон кожи [11,40,79,81,115,117]. Эти изменения являются причиной развития уртикарных высыпаний. В исследовании 2000 года показаны различия в составе медиаторов при разных типах крапивницы. Так, для хронической идиопатической крапивницы характерно высвобождение гистамина, эозинофильного катионного протеина, IL-3, TNF α , молекул адгезии [154].

Существует множество работ обзорного характера, направленных на изучение аутоиммунного патогенеза хронической крапивницы. У таких больных выявляются аутоантитела к щитовидной железе и гистамину, синтезируются аутоантитела к высокоспецифичному IgE рецептору (Fc ϵ RI) или к IgE [220].

В ходе других исследований были получены данные о роли IgG и не-Ig (например, нейропептид субстанции P) в качестве активаторов для дегрануляции тучных клеток [195]. В то время как все тучные клетки характеризуются экспрессией Fc ϵ RI на клеточной поверхности, в кожных тучных клетках в высокой степени экспрессируется недавно идентифицированный рецептор, связанный с G-белком (GPCR), известный как Mas-related GPCR-X2 (MRGPRX2) [17]. Активация этого рецептора растущим списком катионных лигандов способствует защите

организма, развитию псевдоаллергии и ряда хронических воспалительных заболеваний. Вещество Р-опосредованная активация тучных клеток кожи человека через MRGPRX2 участвует в патогенезе хронической крапивницы и мастоцитоза [36].

Классические Ig-опосредованные аллергические реакции I типа, т.е. индуцированное аллергеном перекрестное связывание IgE с его высокоаффинным рецептором (FcεRI) на коже, не всегда являются причиной Ig-опосредованной активности высвобождения гистамина, поскольку сывороточный уровень IgE при ХИК, как правило, нормальный. Таким образом, в развитии аллергической реакции, помимо ведущей роли рецепторов для IgE (FcεR), признается альтернативный путь активации клеток-мишеней через рецепторы для IgG (FcγR) [29].

В большинстве случаев высвобождение гистамина происходит под действием IgG1 и IgG3, редко - IgG4 подклассов антител. Комплемент также может способствовать высвобождению гистамина [85]. При крапивнице активация сывороточных IgG происходит различными антигенами (от вирусов до лекарственных средств), в результате чего образуется иммунореактивный комплекс антиген-антитело, которые активируют систему комплемента и генерируют анафилотоксины C3a, C4a и C5a, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток [40,78].

Основными этиологическими факторами развития острой крапивницы являются пищевые продукты, лекарственные препараты и вирусные инфекции. Изучение роли инфекций в развитии крапивницы посвящено множество исследований за последнее столетие, в том числе и обзорного характера, однако до настоящего времени остаются неясными механизмы активации тучных клеток под действием инфекционных агентов. Еще в 1920-е годы было отмечено, что в большинстве случаев хронической крапивницы выявляются очаги хронической инфекции [94]. Бактериальные инфекции зубов, тонзиллиты, в том числе с выявлением стафилококков и стрептококков часто являлись причиной развития крапивниц [70].

Подавляющее большинство случаев спонтанной острой крапивницы связаны с инфекционными заболеваниями. В исследованиях показано, что среди инфекционных агентов в развитии спонтанной острой крапивницы основную роль играют вирусные инфекции как у детей, так и у взрослых [9,92,185,187]. Наиболее частой причиной развития хронической крапивницы у детей также является инфекция [146,188]. Установлено, что у 39,5% больных острая крапивница возникла на фоне вирусных инфекций дыхательных путей. Довольно часто крапивница является первым внепеченочным проявлением гепатитов В и С. [225]. Малочисленность систематических исследований острой спонтанной крапивницы связано с коротким периодом клинических проявлений. У 63% детей с острой крапивницей выявили лабораторные признаки инфекционного процесса в виде лейкоцитоза и повышения содержания С-реактивного белка у 44% больных [31]. В исследованиях показана роль инфекций, вызванных стрептококком, *Mycoplasma pneumoniae*, парвовирусом В19, *parvovirus*, вирусами гепатита А или В, а также *plasmodium falciparum* в развитии острой крапивницы. Данные клинических исследований указывают на роль острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в развитии острой крапивницы у 50% пациентов [96]. Также зарегистрированы случаи острой крапивницы при вакцинации от гриппа [170].

Исследователи указывают на взаимосвязь развития острой крапивницы с инфекциями урогенитального тракта и ЛОР-органов [177,187]. Выявлено, что у 20-30% детей с острой спонтанной крапивницей, у 91% из которых заболевание было вызвано инфекциями, происходит развитие хронических форм [187]. В южных странах острая крапивница может быть вызвана *Anisakis simplex* и нематодами морских рыб при употреблении в пищу сырой рыбы [84]. Однако, в ряде публикаций роль *Anisakis simplex* при рецидивах острой крапивницы ставится под сомнение [40,208,210]. Вместе с тем, почти у 50% больных причина острой крапивницы остается неизвестной [40,225].

В литературе имеются данные, что пациенты с хронической крапивницей не отличаются от здорового населения по показателю инфицирования бактериальными, вирусными инфекциями, паразитарными заболеваниями и

грибковыми инфекциями [40]. Однако, наличие многочисленных исследований, демонстрирующих положительную динамику после проведения противoinфекционной терапии и эрадикации возбудителя, указывают на ведущую роль инфекций в этиопатогенезе хронической крапивницы [160,225]. Источником бактериальной сенсибилизации при хронической крапивнице чаще являются инфекции желудочно-кишечного тракта, воспалительные очаги придаточных пазух носа, мочевыводящей системы, полости рта. Патогенетические механизмы, в которых инфекции могут индуцировать развитие крапивницы, пока не до конца понятны. Существует несколько гипотез, особенно четко представленных относительно связи с *Helicobacter pylori*. Так, например, распространенность IgA- и IgG-антител к *H. pylori* была значительно выше при *H. pylori* - ассоциированной хронической крапивнице по сравнению с контрольной группой больных с *H. pylori* - ассоциированным гастритом без проявлений крапивницы (93,9% и 21,2% для IgG; 46,1% и 6,3% для IgA соответственно) [63,220,149]. В единичных случаях выявлены специфические антитела IgE к *H. pylori* [149,197]. В другом исследовании продемонстрирован специфический IgA- и IgE - моделированный иммунный ответ против антиоксидативных бактериальных протеинов у больных хронической крапивницей [160]. С хронической крапивницей связывают несколько разновидностей инфекций желудочно-кишечного тракта. Обзор исследований роли колонизации *H. pylori* в развитии хронических крапивниц, а также изучение эффективности антибиотикотерапии у этих больных, выявил более высокую эффективность терапии при проведении эрадикации *H. pylori* [23,28,58,65,121,123,137,147]. Также в литературе имеются данные о положительном титре антител IgA к иерсиниям и выявлении персистирующего иерсиниоза у 39% больных хронической крапивницей, высоком титре специфических антител IgG к иерсиниям у 42% больных хронической крапивницей [127]. Существуют данные о связи крапивницы и паразитарных инвазий, вызванных *Blastocystis hominis* и *Giardia lamblia* [122,184].

По результатам общеклинических тестов при обследовании больных хронической крапивницей наблюдали повышенную СОЭ у 2%, повышение С-

реактивного белка у 16%, лейкоцитоз у 23% [73,151,194]. Данные исследования 1967 года по выявлению у детей с хронической крапивницей рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, ЛОР-органов, вызванных стрептококками и стафилококками [169], согласуются с более поздними исследованиями [226]. У 50% больных хронической крапивницей выявили тонзиллит и синусит [67; 229]. Недавние данные свидетельствуют высокой степени носительства *Staphylococcus aureus* в виде назального инфицирования пациентами с хронической крапивницей по сравнению с контролем. Более того, некоторые пациенты с хронической крапивницей имеют IgE антитела к SEA, SEB, и TSST [42,228]. Взаимосвязь хронической крапивницы и воспалительных заболеваний носоглотки доказана в многочисленных исследованиях. Доказательством роли бактериальной аллергии считается и частое обнаружение у больных положительных кожных реакций на бактериальные аллергены. Хроническая рецидивирующая крапивница обычно развивается на фоне продолжительной сенсибилизации организма, обусловленной наличием очагов хронической инфекции, нарушением деятельности пищеварительного тракта, гепатобилиарной системы [7,34].

В литературе накапливаются данные о роли вирусов (в том числе семейства герпесвирусов) в возникновении и развитии хронической крапивницы [54]. В литературе встречается много сообщений о взаимосвязи инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) в виде острой формы (инфекционного мононуклеоза) или хронической латентной формы с физической крапивницей (холодовой, аквагенной) и хронической спонтанной крапивницей. Вирусы простого герпеса, вирус Коксаки тип А и В, вирус гепатита В, ВЭБ и другие вирусные инфекции верхних отделов респираторного тракта наиболее часто являются причиной развития острой крапивницы и ангиоотека у детей [128,220,185]. Также в литературе имеются данные об эффективности применения ацикловира в дозах от 100мг 4 раза в сутки до 800 мг 6 раз в сутки у больных острой и хронической формами крапивницы при высоких титрах антител к вирусам простого герпеса (ВПГ) и ВЭБ [222]. У больных хронической идиопатической крапивницей длительная клиническая ремиссия достигалась курсом противовирусной терапии

ингибитором ретровирусов (Isentress) [97]. В литературе описаны случаи развития хронической спонтанной крапивницы на фоне ВПГ-инфекции [156]. Выявлена высокая частота ассоциации острой крапивницы и инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, у детей, а также развитие уртикарного васкулита на фоне микоплазменной инфекции [89,132]. Авторы при исследовании больных хронической крапивницей выявили высокую частоту колонизации *Candida spp* [202]. Однако эти данные не согласуются с серологическими исследованиями по выявлению антител к грибам *Candida spp.* (ELISA anti-*Candida*-IgG/-IgM/-IgA), в которых не было выявлено достоверных различий между пациентами с хронической крапивницей ($n = 38$) и здоровыми людьми ($n = 42$) [111].

Существует мнение, что инфекционные агенты играют ведущую роль в формировании аутореактивности [107]. Механизмы, с помощью которых патоген может вызвать аутоиммунное состояние включают: молекулярную мимикрию (эпитопы патогенов перекрёстно-реагируют с собственными эпитопами хозяина); широкое распространение эпитопов (персистирующие патогены продолжают повреждать ткани хозяина, вызывая лизис или иммунный ответ); неспецифическую активацию различных звеньев иммунной системы; замаскированные антигены в результате воспалительных реакций. Развитие хронической спонтанной крапивницы на фоне инфекционных заболеваний происходит по одному из вышеперечисленных механизмов [59]. Описаны случаи молекулярной мимикрии при аутоиммунном типе В гастрита между *Helicobacter pylori*, липополисахаридами (ЛПС) и анти-Lewis антителами [55,175]. В этих случаях хронической крапивницы положительный кожный тест с аутологичной сывороткой ассоциирован с инфекцией, вызванной *Helicobacter pylori*. Недавние исследования показали различия в частоте выявления инфекции *Helicobacter pylori* между группами больных аутоиммунной крапивницей в ассоциации с аутоиммунным тиреоидитом и без него (90,9% против 46,7%) [63,68].

Выявлена взаимосвязь хронической крапивницы с аутоиммунными заболеваниями. Имеется частое сочетание аутоиммунного тиреоидита и хронической крапивницы, особенно у женщин [12]. У 1/4 больных хронической

крапивницей выявляются антитела к тиреоглобулину и антимицросомальные антитела (к пероксидазе), однако образование антител наблюдается чаще при хронической аутоиммунной крапивнице. В исследовании хронической аутоиммунной крапивницы антитела выявлены у 27% больных, в то время как при хронической идиопатической форме только у 11%. В общей популяции высокие титры аутоантител наблюдаются у 7-8% [95,124]. В последние два десятилетия удалось доказать, что по крайней мере 30% случаев хронической идиопатической крапивницы имеет аутоиммунный механизм [186]. Имеются данные о развитии крапивницы на фоне гиперпрогестеронемии, хороший клинический эффект был достигнут проведением курса тамоксифена 40мг/сут [64,68,75]. Выявлена взаимосвязь острой и хронической спонтанной крапивницы с системными заболеваниями [145,192]. В литературе накапливаются данные о связи определенных аллелей HLA класса II и аутоиммунного патогенеза при хронической крапивнице [12,74].

Таким образом, есть все больше свидетельств того, что хронические инфекции являются важными триггерными факторами в развитии хронической крапивницы.

В патогенезе крапивницы также важную роль играет общее состояние реактивности организма. Изменения иммунологической реактивности создают благоприятные условия для развития реакций гиперчувствительности, которая приводит к угнетению механизмов врожденного иммунитета в перспективе может привести к развитию патологического процесса. Все вышесказанное является мотивацией к дальнейшему более глубокому и детальному изучению причинных факторов и особенностей функционирования иммунной системы при хронической крапивнице.

Врожденная иммунная система играет ключевую роль в первой линии защиты организма от инфекций. Она оснащена рецепторами распознавания паттернов (PRRs), которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs). Несколько классов PRRs, в том числе Toll-подобные рецепторы (TLR),

NOD-подобные рецепторы (NLRs) и RIG-I-подобные рецепторы (RLRs), распознают различные компоненты микробов и напрямую активируют иммунные клетки [43]. TLR — это трансмембранные рецепторы, а NLR и RLR — внутриклеточные молекулы. Воздействие лигандов этих рецепторов на иммунные клетки активирует внутриклеточные сигнальные каскады, которые быстро вызывают экспрессию множества перекрывающихся и уникальных генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях.

PRRs рецепторы локализованы на поверхности или внутри макрофагов/моноцитов, дендритных клеток, НК-клеток, тучных клеток, нейтрофилов и эозинофилов, а также на неспециализированных, неиммунных эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках или фибробластах [158]. Рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) (строительные блоки микроорганизмов, которые необходимы для их выживания).

PRRs включает 6 групп рецепторов, в т.ч. Toll-подобные рецепторы (TLR) [33,43]. Многочисленные экспериментальные исследования, а также накапливающиеся результаты из клинической практики убедительно свидетельствуют о ключевой роли в патогенезе иммунопатологических заболеваний Toll-подобных рецепторов (TLRs)- относящихся к сигнальным PRRs и являющихся важным компонентом врожденной иммунной системы [33,158].

Toll-подобные рецепторы экспрессируются во многих клетках иммунной системы: макрофагах, дендритных клетках (ДК), В-клетках, НК-клетках, некоторых Т-клетках, а также на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток и фибробластов. Некоторые TLR локализованы на поверхности клеток (TLR 1, 2, 4, 5, 6), а остальные TLR (TLR 3, 7, 8, 9) связаны с эндосомальными мембранами внутри клетки.

Узнавание PAMPs TLRs инициирует сигнальный каскад, который в результате вызывает выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов и ферментов в коже, активацию транскрипционных факторов, активатора протеина-1 и ядерного фактора (NF)-κB [52]. TLRs играют ключевую роль в детекции вторгающихся патогенов в коже и инициируют кожный иммунный ответ

[60,89]. Активация клеток после взаимодействия PAMP с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета [2]. Связывание лигандов с TLRs ведет к быстрому формированию мембранно-проксимальных сигнализирующих комплексов, состоящих из TLR-цитоплазматического домена, адаптерного белка MyD88, сериновой/треониновой киназы IRAK (необходимых для TLR-сигналов) и индукции быстрого иммунного ответа, необходимого для киллинга патогена. В настоящее время у человека известно около 23 членов семейства TLRs. Хорошо охарактеризованными на сегодняшний день являются рецепторы TLR1- TLR9 [43,85,178,185,211,225]. В зарубежной литературе имеются единичные работы, посвященные исследованиям роли TLRs в патогенезе крапивницы [74,175]. Выявлена гиперэкспрессия TLR4 у больных ХИК, получены данные о нарушении в системе врожденного иммунного ответа при ХИК посредством ослабления ответа плазмоцитойдных дендритных клеток на активацию TLR9 [46,175,224].

Исследования, посвященные изучению иммунологической реактивности у больных хронической крапивницей, выявили изменения в иммунном ответе на уровне адаптивного и врожденного иммунитета. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления [32]. Исследования цитокинового профиля при крапивнице показали, что у больных хронической крапивницей в отличие от острой ее формы отмечалась сниженная индуцированная и спонтанная продукция IL-4, низкие уровни IL-2 и IFN-g, уровни IL-10 были сравнимы [67]. При исследовании уровней цитокинов в биоптатах кожи при хронической крапивнице получены противоречивые данные. Авторами отмечено усиление выработки иммунокомпетентными клетками IL-4, IL-5 и IFN-g [66]. По другим данным у больных хронической идиопатической крапивницей снижена выработка лимфоцитами IL-2, IL-4, IFN-g [67]. При исследовании цитокинового профиля у больных хронической крапивницей в сыворотке крови

выявили высокие уровни IL-4 по сравнению со здоровыми донорами. IFN-g или IL-5 не выявлялись в сыворотках. Однако, в сыворотках, в которых активировали базофилы с высвобождением гистамина, также продуцировались лейкотриены и IL-4 [73,192]. В другом исследовании выявлены высокие уровни IL-6 в сыворотке крови больных хронической крапивницей [216]. У больных хронической идиопатической крапивницей выявили снижение индуцированной продукции IFN- α [74]. Для атопических заболеваний типичным является усиление как спонтанного, так и индуцированного синтеза иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, вследствие этого возрастают их концентрации в сыворотке крови. То же происходит с цитокином, типичным для Т-хелперов 2 типа - IL-4 [43,161].

Динамика уровней цитокинов часто изучается с целью контроля эффективности проводимой терапии. Так, например, в исследовании показано, что экстракорпоральная иммунофармакотерапия с дексаметазоном и плазмаферез способствуют более быстрой положительной динамике уровня цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IFN-g) и анафилоксинов (C3a, C5a), что коррелировало со стойкой регрессией симптомов крапивницы [25,29].

Диагностика крапивницы основывается на характерной клинической картине. В недавно опубликованных международных EAACI/GA2B рекомендациях LEN/Euro-GuiDerm/APAAACI по крапивнице представлен научно обоснованный диагностический алгоритм ХСК [8,120,212]. В нем основные этапы диагностического обследования пациентов с подозрением на ХСК включают: сбор анамнестических данных; клинический осмотр пациента; лабораторный поиск (включающий общий анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов, с-реактивного белка, и для пациентов, находящихся под специализированным наблюдением - общий IgE и IgG анти-ТПО), определение активности крапивницы согласно индексу активности крапивницы; оценке активности ангионевротического отека (AAS) ; опроснику качества жизни при хронической крапивнице (CU-Q2oL;); опроснику качества жизни при ангионевротическом отеке

(AE-QoL); тесту на контроль крапивницы (UCT); тесту контроля ангионевротического отека (АЕСТ) [8,212].

Больным с хронической крапивницей после сбора анамнестических данных и проведения физикального обследования необходимо провести лабораторное исследование, включающее клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови [2]. Проводят исследование с целью выявления очагов хронической инфекции; двукратное исследование на токсокароз, лямблиоз, описторхоз с интервалом 14 дней методом ИФА-диагностики (диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более), определяют маркеры вирусных гепатитов, проводят УЗИ органов брюшной полости, определяют показатели функции щитовидной железы (Т4, ТТГ, антитиреоидные антитела). Показана консультация аллерголога с последующим проведением специальных аллергологических исследований (кожные аллергологические тесты и/или тесты *in vitro*, кожный тест с аутологичной сывороткой при подозрении на аутоиммунную крапивницу, исследование системы комплемента – при ангионевротическом отеке). Биопсия кожи проводится в редких случаях с целью дифференциальной диагностики с уртикарным васкулитом, мастоцитозом и другими дерматозами. Гистопатологическая картина при крапивнице представлена отеком поверхностного слоя дермы. При хронической крапивнице дермальный инфильтрат включает Т-лимфоциты, преимущественно CD4+, а также нейтрофилы, эозинофилы и базофилы. На эндотелиальных клетках в верхних слоях дермы отмечена гиперэкспрессия TNF- α и IL-3.

Дополнительные тесты, включая обширное тестирование на пищевую/ингаляционную аллергию, необходимы редко и должны проводиться только на основании анамнеза пациента и физикального осмотра [1,8,126]. Хотя не существует конкретных рекомендаций по регулярному тестированию на антинуклеарные антитела (АНА), индивидуальные факторы пациента и клиническая оценка могут повлиять на решение о проведении тестирования на АНА или другие аутоиммунные маркеры [82].

1.3. Биомаркеры при хронической крапивнице

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что заболевание ХСК характеризуется системным провоспалительным состоянием [102].

Биомаркер — это объективно измеряемая характеристика, которую можно использовать в качестве индикатора нормального или патогенного биологического процесса, а также фармакологического ответа на терапевтическое вмешательство [204]. При крапивнице, и особенно при хронической спонтанной крапивнице, надежный биомаркер был бы очень полезен не только для оценки активности, тяжести и продолжительности заболевания, но также для прогнозирования ответа на лечение.

Было предложено несколько потенциальных биомаркеров крапивницы, показавших хорошую клиническую корреляцию: общий уровень сывороточного IgE С-реактивный белок (СРБ), Кожная проба с аутологичной сывороткой (ASST), Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе (IgG анти-ТПО) [33,45,71,72,204].

Недавние исследования показали, что уровень IgE коррелировал с эффективностью проводимой терапии омализумабом. Пациенты с высоким уровнем IgE лучше реагировали на лечение [75,93].

Уровни СРБ, чувствительного маркера воспаления, показали хорошую корреляцию с активностью и тяжестью заболевания. Высокие уровни СРБ были связаны с повышенной клинической активностью заболевания [52,86].

Положительный результат теста ASST также коррелировал с тяжестью заболевания (приступы более 4 дней в неделю), но различий по времени до ремиссии выявлено не было. Пациенты с положительными аутоантителами IgG анти-ТПО имели более продолжительное течение заболевания по сравнению с отрицательными, однако различий по тяжести заболевания при наличии антител выявлено не было [76,102].

Наконец, воспалительные цитокины могут быть потенциальными биомаркерами тяжести заболевания при ХСК. Пациенты с тяжелым заболеванием

(по UAS7) имели более высокие уровни IL-17 и IL-33 по сравнению с пациентами с легким заболеванием. Тяжесть зуда также была связана с более высоким уровнем IL-31 [185].

Кроме того большое количество исследований, показывающих повышенные уровни различных одиночных маркеров воспаления (например, матриксная металлопротеиназа-9, катионный белок эозинофилов, комплемент, фактор некроза опухоли-альфа, IL-18 и другие) [205,212].

Интересно отметить, что уровни многих из этих маркеров связаны с тяжестью заболевания [84,169,211]]. Типичным примером в этом смысле является активация каскада свертывания крови внешним путем [179] после гиперэкспрессии тканевого фактора активированными эозинофилами [85] или эндотелиальными клетками [93]. Такой процесс не является маркером воспаления, но играет потенциально важную роль в патогенезе ХСК, поскольку активируются многие факторы свертывания крови (например FVIIa, FXa и FIIa), которые способны активировать тучные клетки через рецепторы, активируемые протеазой, а C5a, генерируемый тромбинзависимым путем [200], участвует в дегрануляции тучных клеток через C5aR. Активация каскада свертывания крови параллельна активности заболевания [108,109] и внезапно и резко прекращается, как только заболевание переходит в ремиссию [218], например, после начала успешного применения омализумаба [218].

Лучшее понимание роли этих биомаркеров при крапивнице может дать обоснование для будущих новых стратегий лечения, а также для руководства по нынешнему традиционному лечению.

1.4. Дифференциальная диагностика

Важно дифференцировать крапивницу от других состояний, схожих по клинической картине [8,212]. Этого можно достичь с помощью подробного сбора анамнеза, подкрепленного базовыми исследовательскими тестами [8,27,212]. В частности, следует учитывать дермографизм, поскольку он часто может сочетаться

с ХСК [27,120,218]. Другие, хотя и редко встречающиеся, дифференциальные диагнозы включают уртикарный васкулит, мастоцитоз, синдром активации тучных клеток, аутовоспалительные синдромы (например, криопирин-ассоциированные периодические синдромы или синдром Шницлера), брадикинин-опосредованный ангионевротический отек, уртикарную лекарственную сыпь, экзематозный уртикарный дерматит, синдром Уэллса, буллезный пемфигоид, реакции на укусы насекомых и мультиформная эритема [27,212,229].

У пациентов только с волдырями следует исключить уртикарный васкулит, уртикарный пемфигоид и другие аутовоспалительные заболевания, а у пациентов только с ангионевротическим отеком следует исключить брадикинин-опосредованный ангионевротический отек, индуцированный ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и наследственный ангионевротический отек [212]. Биопсию кожи следует проводить только пациентам, у которых есть подозрение на заболевание, отличное от ХСК [27].

Соблюдение новейших рекомендаций имеет основополагающее значение для улучшения результатов лечения в ХСС [1,27,169]. В ходе глобального опроса 1140 врачей, проведенного в 2017 году, большинство из которых были аллергологами/клиническими иммунологами, почти одна треть не следовала рекомендациям CSU или отклонялась от рекомендаций руководств [129]. По крайней мере один из доступных диагностических тестов был выполнен 85% врачей, которые следовали рекомендациям, по сравнению с 70%, которые не следовали рекомендациям [129].

Кроме того, врачи, которые следовали рекомендациям, чаще использовали антигистаминные препараты второго поколения в качестве терапии первой линии (64% против 46%) и сообщали о более высокой эффективности этих препаратов по сравнению с теми, кто не следовал рекомендациям [129].

Другое исследование, проведенное в Великобритании, опубликованное в 2015 году, показало значительные расхождения между дерматологами и аллергологами с точки зрения того, на какие рекомендации они ссылаются для

пациентов с ХК, а также различия в проводимых исследованиях и использовании антигистаминных препаратов первого ряда между специальностями [84].

1.5. Современные принципы терапии крапивницы

Стратегия лечения ХК различной этиологии и патогенеза существенно варьирует. Хроническая крапивница на современном этапе характеризуется торпидностью к проводимой терапии. В последнее десятилетие подходы к терапии крапивницы были унифицированы в материалах 1-ой Международной согласительной конференции по крапивнице и усовершенствованы на 2-ой Международной согласительной конференции по крапивнице [40,96,99,113]. Лечение ХСК основано на поэтапном подходе в зависимости от тяжести заболевания и реакции на лечение с использованием современных стандартных методов лечения, нацеленных на ингибирование медиаторов воспаления и IgE [120].

Терапевтические мероприятия включают устранение триггерных факторов, элиминационные мероприятия, гипоаллергенную диету длительностью не менее 3 месяцев.

Согласно международным и российским документам по крапивнице патогенетически обоснованной и официально рекомендованной группой препаратов в качестве базовой терапии первой линии при крапивнице являются неседативные антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов, преимущественно 2 поколения (высокий уровень доказательности) [168]. Прием антигистаминных препаратов должен быть длительным (4 недели после исчезновения высыпаний). Если через 2–4 недели состояние не улучшается, дозу можно увеличить в 4 раза по сравнению с рекомендованной производителем.

Препараты, обладающие антигистаминными свойствами, можно разделить на несколько групп, различающихся по механизмам действия: препараты, блокирующие гистаминовые H₁-рецепторы первого (дифенгидрамин, клемастин, хлоропирамин), второго (цетиризин, лоратадин, эбастин) и третьего поколения

(фексофенадин); препараты, тормозящие высвобождение гистамина из тучных клеток (кетотифен), препараты, повышающие способность сыворотки крови связывать гистамин (гистаглобин, гистаглобулин) [16].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР) часто назначают в дополнение к H₁-антигистаминным препаратам, если последние не могут в достаточной мере контролировать симптомы. Однако исследования эффективности АЛР при хронической крапивнице были относительно неубедительными [138].

Среди фармакологических средств важную роль в лечении крапивницы занимают антимадиаторные (в первую очередь антигистаминные) препараты, ингибирующие секрецию и высвобождение медиаторов аллергии.

Антигистаминные препараты I поколения являются конкурентными блокаторами H₁-рецепторов, что обуславливает их быстро обратимое действие и требует более частое назначение в высоких дозах (3–4 раза в сутки). Эффективность селективных антигистаминных средств II поколения сопоставимы с препаратами I поколения, однако действие на центральную нервную систему минимальное, что нивелирует седативное действие на пациентов. Все известные на сегодняшний день H₁-антигистаминные препараты действуют как обратные агонисты, стабилизируя неактивную конформацию H₁-рецептора. Большинство H₁-антагонистов II поколения связываются с H₁-рецепторами не конкурентно [37]. Такие соединения с трудом могут быть вытеснены с рецептора, а образовавшийся лиганд-рецепторный комплекс диссоциирует сравнительно медленно, чем и объясняется более продолжительное действие таких препаратов [37]. К преимуществам H₁-антагонистов II поколения относятся: высокая специфичность и более высокое сродство к H₁-рецепторам; быстрое начало действия; более продолжительное терапевтическое действие (до 24 ч) [16]; отсутствие влияния на другие рецепторы [2].

Препаратами выбора для лечения хронической идиопатической крапивницы являются H₁-блокаторы. При неэффективности проводимого лечения, назначаются

препараты 1 и 2 поколений. Системную пероральную гормональную терапию применяют короткими курсами в случае отсутствия эффекта от H₁-блокаторов.

При тяжелой крапивнице или ангионевротическом отеке применяют эпинефрин, преднизолон. В качестве сопутствующей терапии используют транквилизаторы и антидепрессанты.

Накоплен определенный опыт применения циклоспорина в сочетании с H₁ гистаминоблокаторами 2 поколения при хронической крапивнице [97,142,165]. Имеются сообщения об эффективности H₁ гистаминоблокаторов второго поколения в сочетании с антилейкотриенами, омализумабом, а также кетотифена, дапсона, сульфасалазина для лечения хронической крапивницы [104,170,171,187,189,208,223].

Важно при отсутствии эффекта от неседативных антигистаминных препаратов перед назначением кортикостероидов и циклоспорина использовать первую генерацию антигистаминных препаратов в максимальных дозах. Эффективность антагонистов лейкотриенов остается спорной. При применении кортикостероидов рекомендовано снижение дозы каждые 2-3 недели. При проведении многочисленных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований эффективности циклоспорина показано, что циклоспорин является хорошей альтернативой кортикостероидной терапии. Эффект при терапии идиопатической крапивницы циклоспорином наблюдался у 50% пациентов. В некоторых случаях в терапии идиопатической крапивницы с успехом применяли внутривенное введение г-глобулина [85]. Таким образом, в настоящее время в медикаментозной патогенетической терапии как острой, так и хронических форм крапивницы доминирует использование антигистаминных препаратов. Достигнутый положительный эффект часто бывает непродолжительным [29]. Поэтому поиск новых подходов к лечению хронической крапивницы сохраняет свою актуальность [29]. На современном этапе с учетом новых данных о роли адаптационных систем организма в патогенезе хронической крапивницы заслуживает особого внимания разработка новых методик лечения, основанных на иммунологическом подходе [21].

Антигистаминные препараты облегчают местные проявления, такие как зуд и крапивница, блокируя гистаминовые рецепторы, но не блокируют и не снижают высвобождение гистамина. Тот факт, что гистамин является не единственным медиатором, а тучные клетки — не единственными клетками, участвующими в патофизиологии хронической спонтанной крапивницы, может объяснить невозможность полного подавления крапивницы антигистаминными препаратами. В литературе имеются данные о высокой эффективности иммунокорректирующей терапии у больных хронической крапивницей при отсутствии эффекта от проводимой традиционной терапии [21].

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях является динамика клинических симптомов наряду с лабораторными показателями. Клинический эффект в результате терапии сопровождался снижением идентификации инфекционных агентов, а также титров противоинфекционных антител через 6 месяцев после терапии.

1.5.1. Биологическая терапия

Недавние достижения в понимании патогенеза крапивницы привели к появлению большого количества новых таргетных методов лечения, которые проходят последние клинические испытания для пациентов с ХСК, резистентных к стандартному лечению [1,229]. Эти методы лечения направлены на подавление тучных клеток посредством ингибирующих рецепторов или на уменьшение количества тучных клеток вместо ингибирования медиаторов тучных клеток [212].

В литературе в последнее время появляется все больше данных об эффективности препаратов, содержащих анти-IgE-антитела в терапии больных хронической крапивницей [17,72,118,144,159,88]. Омализумаб, первое в своем классе моноклональное антитело против IgE (mAb), рекомендованное в качестве дополнительной терапии во второй линии у взрослых и подростков (≥ 12 лет) с ХСК [120,167,211], у которых стандартные или высокие дозы (до 4 раз) H1-антигистаминов второго поколения оказались неэффективными [16,77,155,230].

Омализумаб - это IgGrK антитела, способные связывать свободный IgE в области FcεRI-фрагмента молекулы IgE, предотвращая активацию тучных клеток и базофилов и высвобождение медиаторов [16,52]. Также он блокирует связывание IgE с CD23 на В-клетках и антигенпрезентирующих клетках, подавляет экспрессию FcεRI на тучных клетках и базофилах, тем самым снижая эффекты IgG-анти-FcεRI, IgG-антиIgE, аутоантигенсвязывания и IgE-аутоантител [77,52].

Другое моноклональное антитело против IgE, лигелизумаб, обладает большей аффинностью к IgE примерно в 50 раз [79]. Было показано, что лигелизумаб ингибирует аллергениндуцированные кожные реакции и снижает уровень IgE в большей степени, чем омализумаб [81,103].

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, одобренное в качестве дополнительного лечения тяжелой эозинофильной (>150 клеток/мкл) астмы [77]. В свете данных о высоком количестве эозинофилов в коже пациентов, страдающих ХСК, по сравнению со здоровыми людьми [109,77] недавно была доказана эффективность меполизумаба при лечении ХСК Магерл впервые сообщил о терапевтическом ответе на меполизумаб у 27-летней женщины, страдающей тяжелой рефрактерной эозинофильной астмой и ХСК [77,167].

Считается, что воспалительные цитокины, интерлейкин (IL)-4 и IL-13, играют ключевую роль в патогенезе ХСК посредством активации тучных клеток, базофилов и эозинофилов. Положительный терапевтический эффект показал Дупилумаб, моноклональное антитело, нацеленное на ось IL-4/IL-13 [77]. Дупилумаб представляет собой моноклональное антитело, которое блокирует IL-4Rα, тем самым предотвращая передачу сигналов IL-4 и IL-13, что, в свою очередь, предотвращает активацию вышеупомянутых иммунных клеток [98,199]. Несмотря на то, что препарат показан в качестве дополнительного поддерживающего лечения для пациентов старше 12 лет с эозинофильной астмой средней и тяжелой степени, Lee и соавт. в 2019 году описали случай успешного лечения 40-летней женщины с поливалентной аллергией, атопическим дерматитом средне-тяжелой степени, аутоиммунным гипотиреозом и ХСК. Несмотря на неэффективное 13-

месячное лечение омализумабом, 3-х месячное лечение Дупилумабом привело к исчезновению симптомов ХСК [148,77].

Бенрализумаб представляет собой мышиное моноклональное антитело, которое связывается с изолейцином-61 домена 1 человеческого IL-5R α , вызывая истощение эозинофилов и модулируя ассоциированные с эозинофилами белки и/или гены [173]. Он показан в качестве дополнительного поддерживающего лечения тяжелой эозинофильной астмы, неадекватно контролируемой, несмотря на высокие дозы ингаляционных кортикостероидов и β 2-агонистов длительного действия, у пациентов старше 12 лет [144]. С 2017 года исследуется эффективность препарата у пациентов с ХСК.

Другие мишени включают сиглек 8, стромальный лимфопоэтин тимуса, cKIT, MRGPRX2 и Janus kinase 1, клинические испытания которых продолжаются [120].

Тезепелумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует действие тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), эпителиального цитокина, способствующего высвобождению цитокинов Th2 [108]. В данный момент также проводятся исследования по оценке его эффективности и безопасности у пациентов с ХСК [77].

TNF- α — воспалительный цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами во время острого воспаления [77]. Он отвечает за несколько клеточных сигнальных путей, включая высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, а также рекрутирование Т-клеток. Учитывая решающую роль тучных клеток в патогенезе ХСК, их способность высвобождать TNF- α , а также высокие уровни TNF- α у пациентов с ХСК, назначение анти-TNF- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) были успешно протестированы на взрослых пациентах [77,189,201,217]. Сообщалось, что анти-TNF- α эффективен у 60% из 20 пациентов с ХСК, включая некоторых пациентов, не ответивших на омализумаб, с ХСК [77,189].

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, которое нацелено на CD20 на поверхности незрелых и зрелых В-клеток и В-клеток

памяти, что приводит к истощению В-клеток. Ритуксимаб используется при лечении гематологических злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний; однако, благодаря доказательствам того, что он ингибирует В-клетки, продуцирующие как аутоантитела IgE и IgG против FcεRI, предполагается, что их можно использовать также при лечении ХСК [77,215]. В настоящий момент зарегистрировано 2 случая эффективного лечения ритуксимабом у пациентов с ХСК [62,86].

Bruton tyrosine kinase (ВТК), является краеугольным камнем передачи сигналов как FcεRI, так и В-клеточных рецепторов, контролируя FcεRI-опосредованную активацию тучных клеток и выработку аутоантител В-клетками и, следовательно, является многообещающей терапевтической мишенью при ХСК [43,83,120,164,214].

Нацеливание на KIT, рецептор клеточной поверхности, присутствующий на тучных клетках, может привести к истощению количества тучных клеток и/или предотвращению дифференцировки тучных клеток [43,116,178,194]. Барзоллимаб, mAb против KIT, продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и многообещающую клиническую активность в исследовании фазы 1 с многократным возрастанием дозы у взрослых с умеренной и тяжелой ХСК, рефрактерной к sgАН [81,102].

1.5.2. Альтернативная терапия крапивницы

Дапсон — это сульфоновый антибиотик, который используется для лечения различных дерматологических заболеваний [229]. В небольшом открытом исследовании с участием 11 пациентов с рефрактерной ХСК у 9 пациентов наблюдался полный ответ после 3 месяцев лечения дапсоном и цетиризином [52,152].

Гидроксихлорохин (НСQ) — противомаларийный препарат, который эффективен при лечении некоторых аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Хотя механизм его действия при ХСК не совсем понятен, ряд

исследований показали, что он способствует уменьшению симптомов. Исследование, оценивающее резистентных к антигистаминным препаратам пациентов с ХСК, показало, что у 20,8% пациентов, ежедневно получавших гидроксихлорохин в дополнение к H1-антигистаминным препаратам, наблюдалась ремиссия заболевания через 12 недель по сравнению с группой плацебо [80].

1.5.3. Лиганды рецепторов врожденного иммунитета (TLRs)

Терапевтические мероприятия при крапивнице должны включать лечение очагов хронической инфекции. С целью коррекции вторичной иммунологической недостаточности у больных аллергодерматозами, в том числе хронических крапивниц, применяют иммуномодуляторы, среди которых особое место занимают терапевтические вакцины.

Среди большого числа иммуномодулирующих препаратов особое место занимают бактериальные препараты, которые обладают способностью неспецифического действия на иммунологическую реактивность организма и одновременно способствуют индукции иммунитета против ряда этиологически значимых возбудителей воспалительных заболеваний, часто осложняющих течение хронической крапивницы или выступающих в виде триггерного фактора [50]. Также в патогенезе аллергической патологии установлена роль вторичной иммунологической недостаточности [51], для коррекции которых используют иммуномодуляторы, в том числе терапевтические вакцины из антигенов этиологически значимых возбудителей [44]. В этом случае создается защита от условно-патогенных бактерий, являющихся пусковым фактором при многих проявлениях аллергопатологии [95,110].

В ходе применения у больных хронической рецидивирующей крапивницей в возрасте от 2 до 14 лет препарата рибомунила – препарата из группы бактериальных иммуномодуляторов, в состав которого входят рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций (*K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*) и гликопротеины клеточной стенки *K. pneumoniae* в качестве

адьюванта [44], наблюдали значительное увеличение длительности ремиссий и снижение частоты проявлений ОРВИ [47,4]. Получены данные о высокой эффективности бактериального иммуномодулятора рузам, представляющего собой вытяжку из термофильного штамма *Staphylococcus aureus*, штамм С-2 в терапии больных хронической рецидивирующей крапивницей. В этом же исследовании показан хороший клинический эффект при применении терапевтической бактериальной вакцины в терапии больных хронической крапивницей, который коррелировал с коррекцией иммунологических нарушений и снижением уровня IgE [29].

Полученные в последние десятилетия данные в ходе изучения патогенеза аллергических заболеваний, в том числе хронической крапивницы, указывают на ведущую роль дисбаланса Th1/Th2 лимфоцитов с изменением цитокинового профиля в сторону продукции IL-4, IL-5, IL-13, индуцирующих образование IgE В-клетками [41,57,44,21,130,183]. Вероятно, использование препаратов, способствующих переключению иммунной системы на синтез IL-2 и IFN-g, приведет к снижению синтеза IgE. Применение в базисной терапии бактериальных вакцин, нормализующих функцию Th1 лимфоцитов, в качестве которых нами была выбрана бактериальная поликомпонентная вакцина из микробных антигенов, позволит повысить клиническую эффективность терапии хронической идиопатической крапивницы. Иммунокорректирующие свойства данного препарата уже показали эффективность при аллергопатологии, а также при хронических воспалительных заболеваниях [8,10,23,35,21].

1.5.4. Иммуномодулирующая терапия

Наибольшее распространение получили поликомпонентные бактериальные коммерческие лекарственные средства для профилактики и лечения воспалительных заболеваний органов дыхания: бронхомунал и его аналоги, рибомунил, имудон и др. Применение бактериальных иммуномодуляторов способствует развитию протективного иммунитета и профилактике вирусных

инфекций, а также бактериальных инфекций, вызванных бактериями, не входящими в состав препарата [131,140]. В это же время был разработан отечественный препарат, не имеющий аналогов в мире – вакцина поликомпонентная (ВП). Такие препараты было предложено называть терапевтическими вакцинами. Они, в отличие от других иммуномодуляторов, наряду с активацией системы врожденного иммунитета и программирования пути дифференцировки Т-лимфоцитов по Th1-типу характеризуются способностью формировать адаптивный иммунитет.

Выделяют две группы этих препаратов: природные (рибомунил, бронховаксом, респивакс, ИРС-19, имудон, ВП, пицибанил, и др.) и полусинтетические (ликопид). Эти группы объединяет общее свойство - наличие в их составе одной или нескольких патогенассоциированных молекулярных структур микроорганизмов (пептидогликан или его структурная единица, ЛПС, РНК, ДНК, теихоевые кислоты и др.), являющихся лигандами для рецепторов клеток врожденного иммунитета и, приводящие их к активации.

Отдельно в этой группе препаратов можно выделить ВП, применение которого показано при заболеваниях различной локализации за счет наличия в ее составе антигенов с перекрестной протективной активностью.

Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (ВП).

Вакцина разработана в НИИВС им. И.И.Мечникова, разрешена к применению в практике здравоохранения Министерством здравоохранения и социального развития РФ (регистрационное удостоверение ЛРС-001294/10 от 24.02.2010 для подкожного введения и ЛРС-001293/10 от 24.02.2010 для интраназального введения). Производитель: ФГПУ «НПО «Микроген»», г.Уфа. ВП – вакцина нового поколения, содержащая набор антигенов активаторов экспрессии рецепторов на клетках системы врожденного иммунитета (TLRs TLR1/2, TLR4, TLR5, TLR2/6, TLR9), что обуславливает ее эффективность против широкого круга патогенов и аллергии. Состав: ВП состоит из антигенов *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*. В состав препарата входит

ассоциированный с белком наружной мембраны ЛПС грамотрицательных микроорганизмов, а также пептидогликан, тейхоевые кислоты и лабильные белковые антигены *S. aureus*, лиганды для патогенассоциированных молекулярных структур микроорганизмов. В ходе ограниченных и государственных клинических испытаний, проведенных в рамках действующих правил (разрешения комитета медицинских и иммунобиологических препаратов) и регионарных этических комитетов, была продемонстрирована способность препарата защищать детей и взрослых от острых и хронических полиэтиологичных респираторных инфекций, повышать эффективность базисного лечения гнойно-воспалительных заболеваний органов дыхания и аллергических заболеваний [26,20]. Кроме того, выявлена высокая эффективность вакцины как средства иммунотерапии пиодермии и рецидивирующего генитального герпеса. В двух исследованиях показано, что ВП способствует снижению числа и тяжести рецидивов рецидивирующего генитального герпеса независимо от локализации клинических проявлений. Применение ВП оказывало длительный профилактический эффект на заболеваемость ОРЗ, что проявлялось в снижении числа эпизодов ОРЗ. Приведенные материалы обосновывают целесообразность применения терапевтических вакцин в комплексном лечении и профилактике при воспалительных заболеваниях, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами бактериальной и вирусной природы, аллергических заболеваниях, различных иммунодефицитных состояниях, экстренной профилактике и терапии заболеваний, вызванных неизвестным патогеном [13].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования

Анализ и оформление результатов исследования проводились на основании обследования 182 больных хронической идиопатической крапивницей. В состав контрольной группы вошли 15 здоровых доноров (8 мужчин и 7 женщин в возрасте от 18 до 65 лет).

В рамках работы клинико-лабораторное обследование было проведено на базе филиала №1 ФГБУ «ЛРКЦ» Минобороны России, филиала № 2 ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ г. Солнечногорск-7, консультативно-диагностического отделения ФГБНУ НИИ Вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва за период с 2013 по 2015-2017 гг.. Иммунологические исследования выполнены в лаборатории иммунологических методов исследования и лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова.

Исследование состояло из трех этапов, представленных на рисунке 1.

В исследование были включены 182 больных хронической идиопатической крапивницей (ХИК) в возрасте от 18 до 65 лет.

Критерии включения в исследование: подтвержденный диагноз хронической идиопатической крапивницы (ХИК), возраст от 18 до 65 лет, подписанное информированное согласие на исследование

Критерии исключения из исследования: использование иммунокорректирующих препаратов, гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев, хронические заболевания в стадии обострения (диабет, гипертоническая болезнь, заболевания почек и др.)

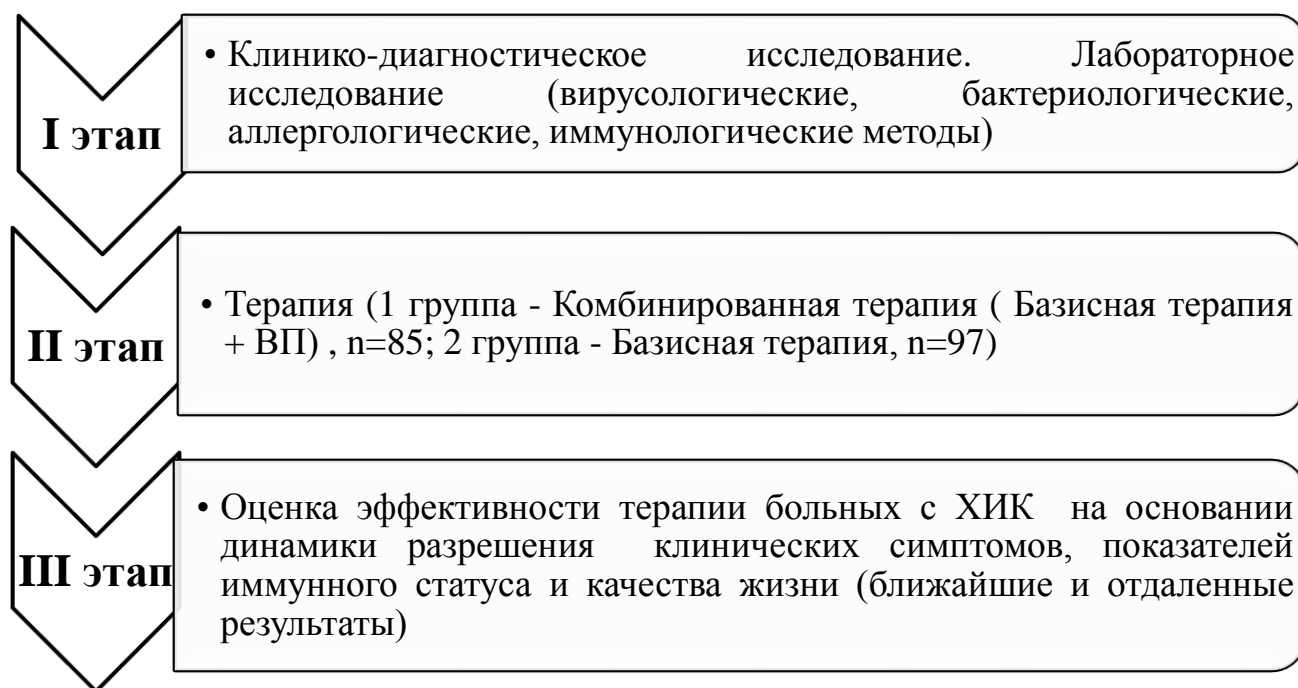


Рисунок 1 – Этапы исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Дерматологический осмотр проведен у всех 182 больных. Производилась оценка локализации, площади поражения, числа уртикарий, их формы, границ, распространенности, а также зуда в области высыпаний.

Оценку активности крапивницы осуществляли с помощью Балльной системы оценки активности крапивницы (Urticaria Activity Score (UAS)), в основе которой лежит ежедневная оценка основных симптомов – волдырей и зуда в течение 1 и 7 дней. Диапазон суммы баллов в течение дня составил 0-6 баллов, в течение 7 дней – 0-42 баллов [1]. Определение UAS осуществляли до терапии и для оценки эффективности терапии в динамике (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка активности крапивницы в баллах (Urticaria Activity Score (UAS))

Баллы	Количество волдырей	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Незначительное (<20 за 24 часа)	Слабый (возникает, но не беспокоит и не раздражает)
2	Умеренное (21-50 волдырей за 24 часа)	Умеренный (беспокоит, но не влияет на обычную повседневную деятельность и сон)
3	Большое (>50 волдырей за 24 часа или обширные сливающиеся участки)	Сильный (беспокоит и нарушает повседневную деятельность и сон)

Тестирование для определения качества жизни пациента проводили и оценивали по Dermatology Life Quality Index [DLQI], русифицированный вариант (Finlay A.Y., Уэльский университет, Великобритания) Н.Г. Кочергиным и Е. П. Буровой. На вопросы специальной анкеты отвечали больные. Подсчет DLQL (ДДИКЖ) производили простым суммированием. Минимальное значение равно 0, максимальное - 30 баллам. Цифровой индекс, получаемый в результате ответа на вопросы анкеты, отражал степень негативного влияния симптомов болезни на качество жизни пациента [1].

Анкетирование пациентов

Общее анкетирование пациентов с ХИК (182 человека) осуществлялось при помощи разработанной специализированной анкеты, в которой регистрировались анамнестические данные, фиксировались клинические проявления, характер течения, факторы, предшествующие развитию дебюта и рецидивов заболевания, схемы и длительность проводимой ранее терапии, её эффективность.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Комплексное клинико-лабораторное исследование, исследование показателей иммунного статуса проводили до назначения терапии и через 1-1,5

месяца после терапии, иммуноферментный анализ на наличие антител в сыворотке крови до и через 6 месяцев после терапии. Лабораторные методы исследования также включали клинический анализ крови (определение гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов сегментоядерных лейкоцитов, моноцитов, СОЭ), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, глюкоза, аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) трансаминазы, постановку тимоловой пробы), тест на ВИЧ-инфицирование а также комплекс серологических реакций на сифилис.

Бактериологическое исследование

Бактериологическое исследование слюны, отделяемого верхних дыхательных путей, пищеварительного и урогенитального тракта у больных на предмет выявления *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *S. Aureus*, *Streptococcus spp.*, *P. Aeruginosa*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Esherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *H. Pylori*, *Candida*, *Micoplasma*, *Chlamydia*, проводили в соответствии с приказом № 535 МЗ СССР «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22 апреля 1985 года на набор стандартных питательных сред, позволяющих выявить наиболее максимально возможный спектр микроорганизмов, в лаборатории условно-патогенных бактерий ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова, зав. лабораторией д.м.н., профессор Батуро Анна Петровна.

Вирусологическое исследование на наличие антигенов проводилось методом ДНК-диагностики с целью верификация вирусов в биологических жидкостях в лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова, зав. лабораторией д.м.н., Сорокина Екатерина Вячеславовна.

Исследование на наличие противовирусных антител в сыворотке крови класса IgG, IgM к ВПГ1,2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 определяли методом твердофазного ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) в лаборатории механизмов регуляции

иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им И.И. Мечникова, зав. лабораторией д.м.н., Сорокина Екатерина Вячеславовна.

По показаниям проводили исследование на наличие глистных и паразитарных инфекций: овокопрокультуры (кал на яйца глист, энтеробиоз, цисты лямблий), определяли наличие IgG-антител к антигенам токсокары, антитела к стронгилоидозу, фасциолезу, описторхозу, эхинококкозу в лабораториях методом ИФА.

Аллергологическое обследование

Включало сбор аллергологического анамнеза, определение специфической сенсibilизации, анализа клинической значимости сенсibilизации в возникновении уртикарий.

Аллергологический анамнез собирали исходя из представлений о группах аллергенов, которые могут быть виновными в возникновении сенсibilизации.

Содержание в крови специфических IgE-антител к бытовым, пищевым, пыльцевым, грибковым и эпидермальным аллергенам исследовали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Иммунологические методы исследования

Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов проводили по определению фагоцитарного индекса (ФИ), соответствующему среднему числу частиц латекса, фагоцитированных каждым нейтрофилом, и в НСТ тесте (с нитросиним тетразолием) в спонтанном и индуцированном вариантах. Принцип НСТ-теста заключается в том, что, сталкиваясь с активированным нейтрофилом, НСТ восстанавливается в диформаза, который в виде гранул, нерастворимых в воде и большинстве органических растворителей, откладывается внутри или на поверхности клеток. Количество выпавшего диформаза служит критерием интенсивности реакции. Спонтанный НСТ-тест оценивали также по цитологическому показателю.

Поглотительная активность фагоцитов. В качестве объектов фагоцитоза использовали суспензии гранул латекса (ПанЭко, РФ). Коинкубацию крови, стабилизированной гепарином, и латекса осуществляли в течение 45 минут.

Готовили мазок, окрашивали его по Романовскому-Гимзе и проводили микроскопию с иммерсией. В каждом мазке посчитывали не менее 100 нейтрофилов, вычисляя фагоцитарный индекс (ФИ) – процент клеток, содержащих фагоцитированные объекты, а также фагоцитарное число (ФЧ) – количество гранул латекса в одном фагоците.

Метаболическая активность фагоцитов. Для изучения респираторного взрыва нейтрофилов *in vitro* использовали реакцию восстановления клетками нитросинего тетразолия (НСТ-тест), результат учитывали в условных единицах (у.е.). В ходе реакции нитросиний тетразолий восстанавливается до нерастворимого диформаза, откладывающегося в клетках в виде темно-синих гранул. НСТ-тест проводили как при стимуляции нейтрофилов латексом (индуцированный НСТ-тест), так и без нее (спонтанный НСТ-тест).

Определение экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLRs) на клетках крови. Оценку экспрессии TLRs на лейкоцитах периферической крови осуществляли методом проточной цитометрии с применением моноклональных антител (МКА) (фирмы Caltag Laboratories, США) против соответствующих антигенов. Клетки отмывали холодным фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с 1% фетальной телячьей сывороткой (ФТС) и окрашивали FITC- и PE-меченными антителами согласно инструкции производителя. Затем клетки отмывали 2 раза холодным ФСБ с 1% ФТС. Результаты учитывали на проточном цитометре FC-500 (фирмы Beckman Coulter, США). На клетках крови исследовали уровни экспрессии TLR2, TLR4, TLR9. Гейт (окно) популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 5000 клеток в гейте.

Содержание субпопуляций лимфоцитов (изучение иммунофенотипа лейкоцитов) в крови проводили с использованием моноклональных антител методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACS Calibur (Becton Dickinson, США). Определяли относительное и абсолютное содержание лимфоцитов экспрессирующих поверхностные маркеры CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD21⁺, CD19⁺, CD25⁺, HLA-DR⁺.

Определение уровня свободных цитокинов в сыворотках/плазме крови

Уровень цитокинов определяли в сыворотках/плазме больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Biosource» (Австрия) в диапазоне детектируемых концентраций от 1 до 13 пкг/мл и при помощи тест-системы FlowCytomix Human Th1/Th2 11 plex с использованием шариков, сенсibiliзированных моноклональными антителами к цитокинам (IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10), производства BenderMedSystems (Австрия). Уровень цитокинов определяли согласно инструкции производителя с использованием проточного цитометра FC-500 (Beckman Culter, США).

Содержание общих иммуноглобулинов А, G, М классов проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по G. Mancini [191] с помощью диагностических тест-наборов производства Института иммунологии МЗ РФ.

Количественное определение IgE проводили методом ИФА набором «IgE общий-ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Принцип метода: используется твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента, основанный на методе «сэндвича».

2.2.3. Дополнительные методы исследования

Всем больным проводилось комплексное врачебное обследование, включающее консультацию терапевта, невропатолога, хирурга, уролога, гинеколога, эндокринолога, офтальмолога, отоларинголога, стоматолога, УЗИ органов брюшной полости.

2.2.4. Статистические методы

Статистическую обработку результатов проводили в рамках параметрической и непараметрической базовой статистики с использованием W-критерия Shapiro-Wilk, t-критерия Стьюдента, U-критерия Mann-Whitney, критерия

Wilcoxon, критерия Pearson и Spearman, метода Хи-квадрат (χ^2), применяя стандартный пакет статистических программ Windows 7 (StatSoft 7.0), Exel и WinMdi. Различия рассматривались как значимые при $p \leq 0,05$.

2.3. Характеристика методов терапии

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

Базисная терапия

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

Поликомпонентная вакцина (ПВ)

Вакцину вводили с информированного согласия пациентов в соответствии с инструкцией по применению назально-подкожным методом, включающим в себя 3 ежедневных интраназальных введений препарата и последующих 8 подкожных инъекций с интервалом 3-4 дня, начиная с дозы 0,05 мл на первую инъекцию, 0,1 мл – на вторую и 0,2-0,4 мл – при последующих введениях препарата (длительность курса составила 27-39 дней). При выборе очередной дозы учитывали интенсивность реакции на предыдущую инъекцию. Если температура тела повышалась более чем на 0,5°C, при последующем введении дозу препарата не

увеличивали. ВП вводили пациентам исследуемой группы 1 на 7-й день базисной терапии.

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

Оценка клинического эффекта проводимой терапии в отдаленные сроки наблюдения проводилась по динамике числа и тяжести рецидивов через 12 месяцев после проведенного лечения. Стойкая клиническая ремиссия регистрировалась при отсутствии рецидивов в сроки наблюдения 12 месяцев (таблица 4). Значительное клиническое улучшение регистрировалось при сокращении числа рецидивов на $\geq 50\%$. Клиническое улучшение регистрировалось при сокращении числа рецидивов на $< 50\%$ и/или снижении степени тяжести рецидивов.

Таблица 4 – Оценка клинической эффективности терапии в отдаленные сроки наблюдения у больных крапивницей

Клиническая эффективность	Интерпретация
Стойкая клиническая ремиссия	Отсутствие рецидивов в сроки наблюдения 12 месяцев
Значительное клиническое улучшение	Сокращение числа рецидивов на $\geq 50\%$.
Клиническое улучшение	Сокращение числа рецидивов на $< 50\%$ и/или снижение активности крапивницы
Отсутствие эффекта	Отсутствие сокращения числа рецидивов и снижения активности крапивницы
Ухудшение	Увеличение числа рецидивов и/или повышение активности крапивницы по сравнению с исходным уровнем

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных

Под наблюдением находилось 182 больных ХИК. Распределение больных по полу и возрасту представлено в (таблица 5). Среди больных ХИК преобладали лица мужского пола – 56,04%/102 больных с превалированием молодого трудоспособного возраста (20 - 40 лет). Высокая заболеваемость ХИК в этом возрасте, предположительно, связана с высокой степенью инфицированности вирусами и наличием очагов фокальной инфекции, что приводит к изменению иммунологической реактивности. Медиана среднего возраста при дебюте заболевания составила 32 (23-40) лет.

Таблица 5 – Распределение больных хронической идиопатической крапивницей по возрасту и полу

Возрастные группы	Мужчины		Женщины	
	Абсолютное количество больных (n)	Процентное соотношение	Абсолютное количество больных (n)	Процентное соотношение, (%±m)
До 20 лет	15	14,71±3,51	9	11,25±3,53
20-30 лет	39	38,24±4,81	28	35±5,33
31-40 лет	28	27,45±4,42	32	40±5,48
41-50 лет	17	16,67±3,69	10	12,5±3,69
51-60 лет	3	2,94±1,67	1	1,25±1,24
Всего	102	100±0	80	100±0

Примечание: n-число больных, m – ошибка средней арифметической

Длительность ХИК у большинства больных составила до 2 лет (117 больных), от 2 до 5 лет отмечена у 28,02%/51 больного, более 5 лет только у 7,69%/14 больных.

При оценке степени активности крапивницы по Балльной системе оценки активности крапивницы (Urticaria Activity Score (UAS)) (см. 2.2.1.Клинические методы исследования), в основе которой лежит ежедневная оценка основных

симптомов – волдырей и зуда в течение 1 и 7 дней, средний балл в группе больных ХИК составил $3,08 \pm 1,67$ (за неделю). У значительного числа больных (45,6%/83 человек) было отмечена низкая активность ХИК, характеризующаяся появлением менее 20 уртикарных элементов в течение 24 часов, сопровождающихся зудом слабой интенсивности, средний балл среди этих больных составил $1,54 \pm 0,31$. Средняя степень активности наблюдалась у 50,55%/92 человек и характеризовалась появлением 21-50 уртикарных элементов в течение 24 часов, сопровождающихся зудом умеренной интенсивности. Средний балл у этих пациентов составил $3,12 \pm 0,44$. Тяжелая степень активности наблюдалась у 3,85%/7 больных и характеризовалась появлением более 50 уртикарных элементов или образованием сливных очагов в течение 24 часов, сопровождающихся зудом сильной интенсивности. Средние значения тяжести у этих больных составили $4,57 \pm 1,38$ баллов (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты оценки активности хронической идиопатической крапивницы до лечения

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

Важнейшими клиническими показателями, характеризующими течение заболевания, является частота, длительность и тяжесть рецидивов.

У большинства больных наблюдалось рецидивирующее течение крапивницы - у 117-х (64,29%) пациентов (таблица 7). Рецидивирующее течение характеризовалось разной частотой рецидивов с длительностью ремиссии 7 дней и более. В большинстве случаев рецидивы ХИК возникали с частотой 1-2 раза в год

– у 26,37%/48 больных и с частотой 3-5 раз в год у 29,12%/53 больных, рецидивы у этих больных чаще носили сезонный характер в осенне-зимний период и весной, что было связано с периодами вспышек острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и рецидивами хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ). Более 5 рецидивов в год отмечали 5,49%/10 больных. Редкие рецидивы (1 в 1,5-2 года) отмечались у 3,30%/6 больных старше 45 лет. Непрерывно-рецидивирующее или персистирующее течение, характеризующееся появлением уртикарных высыпаний с частотой 2 и более раз в неделю, отмечалось у 65 (35,71%) больных.

Таблица 7 – Клиническая характеристика больных хронической идиопатической крапивницей по длительности заболевания, частоте и длительности рецидивов

Исследуемые параметры		Число больных	
		Абсолютное количество	Процентное соотношение, (%±m)
Длительность заболевания	<6 месяцев	42	23,08±3,11
	6 месяцев-2 года	75	41,21±3,65
	2 года-5 лет	51	28,02±3,33
	Более 5 лет	14	7,69±1,97
Персистирующее течение		65	35,71±3,55
Рецидивирующее течение		117	64,29±12,61
Частота рецидивов	Более 5 в год	10	5,49±1,68
	3-5	53	29,12±3,37
	1-2	48	26,37±3,27
	Реже 1 в год	6	3,30±1,32
Длительность рецидивов	< 15 дней	22	12,09±5,84
	15-30 дней	136	74,73±3,25
	>30 дней	24	13,19±2,49
Примечание: m – ошибка средней арифметической.			

У большинства больных с непрерывно-рецидивирующим течением кожный процесс был представлен немногочисленными элементами с низкой степенью выраженности зуда на фоне удовлетворительного самочувствия и отсутствия общих симптомов. Выявлена обратная корреляционная зависимость частоты рецидивов и активности крапивницы ($r=-0,725$). Все это обусловило

недостаточность проводимых ранее терапевтических мероприятий. Достоверных данных зависимости течения заболевания от гендерных различий не было.

Длительность рецидивов варьировала от 10 до 40 дней. В большинстве случаев отмечена длительность рецидивов от 15 до 30 дней (74,73%/136 больных). Рецидивы длительностью менее 15 дней наблюдались у лиц до 20 лет (12,09%/22 больных), кожный процесс носил распространенный характер и сопровождался нарушением общего состояния. У этих больных отмечена высокая или средняя активность процесса. Длительное течение рецидивов – более 30 дней наблюдали у 13,19%/24 больных.

Длительность заболевания ХИК в исследуемой группе больных коррелировала с длительностью рецидивов, что способствует поддержанию и усилению вторичной иммунологической недостаточности.

В результате проведения корреляционного анализа выявлена высокая корреляционная связь между длительностью рецидивов, их степенью активности и длительностью заболевания ($r=0,615$; $r=0,561$ соответственно) (таблица 8). Полученные данные указывают на прогрессирование ХИК, формирование рецидивирующих, торпидных к терапии форм ХИК в результате развития заболевания.

Таблица 8 – Корреляция между длительностью хронической идиопатической крапивницы и длительностью рецидивов/степенью активности

Исследуемая группа/корреляция параметров	Коэффициент корреляции, r
	n=182
Длительность заболевания/рецидивов	0,615*
Длительность заболевания/степень активности	0,561*
Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий между показателями, r – коэффициент корреляции Спирмена, n – число исследований	

Клинические проявления рецидивов заболевания были довольно разнообразными. Клиническая картина ХИК была представлена уртикарными высыпаниями различных очертаний, не имеющих характерной локализации, размерами от 0,5 до 5 см и более в диаметре, от бледно-розового до красного цвета

(некоторые высыпания вследствие нарастания отека и сдавления сети мелких сосудов, приобретали фарфорово-белый оттенок), склонными к слиянию, с четкими или неровными контурами. Четкие контуры наблюдались у 35,16%/64 больных, неровные, размытые границы очагов преобладали в 64,84%/118 случаев.

Чаще уртикарные высыпания имели округлые, овальные и неправильные очертания. Кольцевидные высыпания наблюдались у 15,93%/29 больных. Кольцевидный характер высыпаний создавал сложности проведения дифференциальной диагностики крапивницы с проявлениями различных клинических форм эритем.

Кожный процесс характеризовался образованием сливных очагов у 3,85%/7 больных. Волдыри имели тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра).

Ограниченный ангионевротический отек наблюдался у 7,69%/14 больных и характеризовался быстро формирующимся, ограниченным отеком кожи без поражения слизистых оболочек. Окраска кожи в очаге поражения более бледная, кожа плотная на ощупь. Отек носил ограниченный характер с локализацией в области лица (век, губ, щек) - (10 больных), конечностей - (4 больных). Длительность существования отека Квинке варьировала от нескольких часов (9 больных) до 1 дня (5 больных).

Длительность существования уртикарных высыпаний при ХИК варьировала от 20 минут до 20 часов, высыпания регрессировали бесследно. Появление и развитие высыпаний сопровождалось зудом различной интенсивности у большинства больных. Кожный зуд беспокоил 86,81%/158 пациентов. У 17,58%/32 пациентов заболевание протекало с развитием системных симптомов, из них - с артралгиями у 56,25%/18, у 32,97%/6 больных крапивница протекала с повышением температуры тела, 27,47%/5 больных жаловались на головную боль, 27,47%/5 больных отмечали ощущение «комка в горле», у 9,37%/3 пациентов крапивница протекала с симптомами гипотонии. Общие симптомы появлялись

одновременно или на фоне возникновения уртикарий и проходили с исчезновением последних.

Патогенез хронической крапивницы носит гетерогенный характер, а значимость атопии в генезе аллергической крапивницы подтверждена. При изучении возможной роли атопии в генезе ХИК у наблюдаемых нами больных были получены следующие данные. Наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям (бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит) имели 20,88%/38 больных. Достоверно чаще среди сопутствующих atopических заболеваний у больных отмечался аллергический ринит. Наличие крапивницы и отека Квинке у родственников выявлено у 11,53%/21 больных, наличие отека Квинке в анамнезе имели 20,33%/37 больных, сопутствующие atopические заболевания наблюдались у 15,93%/29 больных (таблица 9). По этим показателям ХИК значительно отличается от других форм крапивницы.

Таблица 9 – Характеристика хронической идиопатической крапивницы

Характеристика	Число больных
Наследственная отягощенность по атопии	20,88%/38
Наличие крапивницы и отека Квинке у родственников	11,53%/21
Наличие отека Квинке в анамнезе	20,33%/37
Сопутствующие atopические заболевания в анамнезе	15,93%/29

Анализ анамнестических данных и проведенное клинико-лабораторное обследование позволило выявить, что рецидивам ХИК чаще предшествовали обострения хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов (17,58%/32 больных), а также ОРВИ и грипп (20,88%/38 больных), реже - рецидивы в очагах фокальной инфекции органов мочеполовой сферы 8,79%/16 больных, обострения заболеваний органов пищеварительного тракта 10,99%/20, применение медикаментов и продуктов гистаминолибераторов - 9,34%/17 и 7,69%/14 больных соответственно, развитие уртикарий после перенесенного психоэмоционального

стресса или на фоне длительного психоэмоционального напряжения отмечали 8,79%/16 больных (таблица 10).

Среди сопутствующих заболеваний отмечена высокая частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) ЛОР-органов – 26,37%/48 больных, органов мочевыводящей системы в виде уретритов, циститов – 13,19%/24 больных и ОРВИ – 28,02%/51 больных.

Таблица 10 – Факторы, предшествующие первичной манифестации или рецидиву хронической идиопатической крапивницы

Факторы	Число больных	
	Абсолютное количество	Процентное соотношение, (%±m)
Рецидивы в очагах фокальной инфекции ЛОР-органов, органов дыхания	32	17,58±2,82
Рецидивы в очагах фокальной инфекции органов мочеполовой сферы	16	8,79±2,09
ОРВИ, грипп	38	20,88±3,01
Обострения заболеваний органов пищеварительного тракта	20	10,99±2,32
Психоэмоциональные стрессы	16	8,79±2,09
Прием в пищу продуктов	14	7,69±1,97
Прием медикаментов	17	9,34±2,12
Всего выявлено	153	84,07±2,72
Всего больных	182	100,00±0,0
Примечание: m – ошибка средней арифметической		

В анамнезе имели хроническую патологию желудочно-кишечного тракта 19,78%/36 больных, в том числе хронический панкреатит - 13, хронический холецистит - 17, хронический гастродуоденит - 23, хронический колит - 4, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – 12 больных. Герпесвирусная инфекция в виде орофациального и генитального герпеса наблюдалась у 14,29%/26 больных. Микозы кожи, слизистых и онихомикозы у 15,93%/29 больных. Сопутствующая патология не выявлена у 22,53%/41 пациентов (таблица 11).

Таблица 11 – Выявленная сопутствующая патология у больных хронической идиопатической крапивницей

Выявленная сопутствующая патология	Частота рецидивов воспалительных заболеваний в год до лечения, (M±σ)	Число больных	
		Абсолютное количество	Процентное соотношение, (%±m)
ХВЗ ЛОР-органов, органов дыхания	3,2±0,5	48	26,37±3,27
ХВЗ органов мочеполовой сферы	1,3±0,2	24	13,19±2,51
Частые ОРВИ	3,4±0,7	51	28,02±3,33
Простой герпес	1,5±0,3	26	14,29±6,73
Заболевания органов пищеварительного тракта		36	19,78±2,96
Нарушения психоэмоциональной сферы		32	17,58±2,82
Заболевания сердечно-сосудистой системы		14	7,69±1,97
Заболевания эндокринной системы		17	9,34±2,11
Микозы кожи, слизистых, онихомикозы		29	15,93±2,72
Не выявлено		41	22,53±3,65
Примечание: m – ошибка средней арифметической. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение.			

Кожный процесс носил генерализованный характер у значительного числа больных – 40,11%/73, сливная уртикарная сыпь отмечена у 3,85%/7 больных, единичные уртикарии наблюдались у 37,91%/69 пациентов. Высыпания локализовались чаще в области туловища – у 70,33%/128 больных, в области верхних и нижних конечностей – у 52,75%/96 и 45,05%/82 больных, реже в области лица и шеи - 18,68%/34 больных. Отеки параорбитальных областей, губ, кистей рук - у 6,04%/11 больных (таблица 12).

Изучение качества жизни у больных с ХИК показало, что Dermatology Life Quality Index (DLQI) в обследуемой группе больных составил 13,6±0,98 баллов (при максимальных значениях 30 баллов), таким образом, степень негативного влияния симптомов болезни на качество жизни пациентов была достаточно высока.

Таблица 12 – Клиническая характеристика больных хронической идиопатической крапивницей по локализации очагов

Исследуемые параметры		Число больных	
		Абсолютное количество	Процентное соотношение, (%±m)
Локализация высыпаний	Область лица, шеи	34	18,68±2,91
	Нижние конечности	82	45,05±3,69
	Верхние конечности	96	52,75±3,70
	Туловище	128	70,33±3,40
Примечание: m – ошибка средней арифметической.			

В результате комплексного клинического обследования 182 больных хронической идиопатической крапивницей выявлены особенности клинических проявлений и течения заболевания. Клинические проявления были представлены уртикарными высыпаниями, которые характеризовались разнообразием очертаний. Чаще уртикарные высыпания имели округлые, овальные и неправильные очертания. Уртикарные высыпания при ХИК в обследованной группе больных приобретали кольцевидные формы первично или в результате эволюции очагов (15,93%/больных), что создавало сложности дифференциальной диагностики с фигурными и очаговыми эритемами. В этих случаях клиническая картина крапивницы была представлена пруригинозными макулопапулами, характеризующимися быстрым ростом с формированием фигурных эритематозных очагов с уртикарным характером. Некоторые высыпания регрессировали преимущественно в центральной зоне, подобно мишеневидным очагам многоформной эритемы или имели ярко-красную окраску. Так называемый кольцевидный тип крапивницы характеризовался легкой активностью процесса. У всех 15,93% больных с этим типом крапивницы выявлены признаки реактивации вирусов (аденовирус, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) в период появления уртикарий.

Кожный процесс характеризовался образованием сливных очагов у 3,85%/7 больных. Ограниченный ангионевротический отек наблюдался у 7,69%/14 больных и носил локализованный характер.

Для клинического течения ХИК были характерны множественные очаги, наблюдавшиеся у 75,27%/137 больных.

Анализ результатов определения степени активности крапивницы с помощью системы баллов выявил среднюю степень активности ($3,12 \pm 0,44$) баллов у большинства больных - 50,55%. У значительного числа больных (45,6%) отмечена легкая степень активности процесса ($1,54 \pm 0,31$) баллов. Полученные данные обусловлены вероятно учетом больных, отобранных на амбулаторном приеме. Тяжелые формы крапивницы с высокой активностью процесса, как правило, регистрируются в стационарах аллергологического профиля.

Непрерывно-рецидивирующее или персистирующее течение отмечалось у 35,71% больных. Выявлена обратная корреляционная зависимость частоты рецидивов и активности крапивницы. Низкая степень активности крапивницы и соответственно легкая степень тяжести при часто рецидивирующих и персистирующих формах обусловили недостаточность проводимых ранее терапевтических мероприятий.

Таким образом, течение ХИК в обследуемой группе больных характеризовалось частыми и длительными рецидивами, которые составили $3,5 \pm 0,3$ в год и $28,6 \pm 7,3$ дней соответственно.

3.2. Идентификация вирусных и бактериальных агентов

Исследование включало идентификацию инфекционных агентов в биологических жидкостях и эпителиальных клетках, определение титров специфических антител с целью выявления возможных триггерных факторов возникновения ХИК.

Проведение ПЦР-диагностики выявило 15,93%/29 позитивных результатов в отношении ДНК ВПГ1 и 2,20%/4 в отношении ДНК ВПГ2, ДНК ВЭБ идентифицировано у 19,23%/35 больных, ДНК ВГЧ-6 у 13,19%/24 больных (включая вирусные ассоциации), у 10,44%/19 больных-ВГЧ-7 типа, аденовирус был выявлен у 14,84%/27 больных (таблица 13).

Таблица 13 – Идентификация инфекционных агентов у больных хронической идиопатической крапивницей в биологических жидкостях

Исследуемая область	Инфекционный агент	Число позитивных ответов	
		Абсолютное	Процентное содержание, (%±m)
Слюна, отделяемое органов дыхания	ВПГ-1	28	15,38±2,67
	ВЭБ	35	19,23±2,92
	ВГЧ-6	24	13,19±2,51
	ВГЧ-7	19	10,44±2,27
	Adenovirus	27	14,84±2,63
	Moraxella catarrhalis	11	6,04±1,77
	Klebsiella pneumonia	36	19,78±2,95
	Proteus vulgaris	28	15,38±2,67
	S. aureus	69	37,91±3,59
	Streptococcus spp..	21	11,54±2,37
	P. aeruginosa	7	3,85±1,43
	Candida	11	6,04±1,77
Пищеварительный тракт	Enterobacteriaceae spp.	30	16,48±2,75
	S. aureus	26	14,29±2,31
	Streptococcus spp..	13	7,14±1,91
	Esherichia coll	31	17,03±2,78
	Proteus vulgaris	15	8,24±2,09
	H. pylori	39	21,43±3,04
	Candida	22	12,09±2,41
Урогенитальный тракт	ВПГ-1	1	0,55±0,54
	ВПГ-2	4	2,20±1,04
	Micoplasma	6	3,30±1,26
	Chlamydia	4	2,20±1,04
	Enterobacteriaceae spp.	11	6,04±1,77
	S. aureus	2	1,09±0,73
	Streptococcus spp..	1	0,55±0,54
	Esherichia coll	8	4,39±1,52
	Candida	15	8,24±2,09

Примечание: позитивный ответ ДНК диагностики при значениях более $3 \cdot 10^5$ копий/мл для вирусов и ≥ 1200 КОЕ/дм² для бактерий. n - число больных. m – ошибка средней арифметической.

Помимо вирусных ДНК у обследованных больных ХИК бактериологическими методами в отделяемом органов дыхания выявлена высокая степень колонизации *Staphylococcus aureus* носоглотки у 37,91%/69 больных, *Klebsiella pneumoniae* – у 19,78%/36 больных, *Proteus vulgaris* у 15,38%/28 больных,

реже выявлялись *Streptococcus* spp. – у 11,54%/21 больных, в единичных случаях - *Moraxella catarrhalis* – у 6,04%/11 больных, *P. aeruginosa* - 3,85%/7 больных и *Candida* - 6,04%/11 больных.

В отделяемом урогенитального тракта были идентифицированы в единичных случаях микоплазмы, хламидии, ВПГ-2 и ВПГ-1 у 3,30%/6, 2,20%/4, 2,20%/4 и 0,55%/1 больных соответственно. Редко выявлялись бактериальные агенты: *Enterobacteriaceae* spp. - 6,04%/11 больных. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выявлены у 8,24%/15 больных, *Escherichia* – у 4,39%/8 больных.

Часто выявлялась высокая степень колонизации *H. pylori* – у 21,43%/39 больных, *Enterobacteriaceae* spp., *S. aureus*, *Candida*, *Escherichia* обнаруживались у 16,48%/30, 14,29%/26, 12,09%/22 и 17,03%/31 больных, реже выявлялись *Streptococcus* spp. и *Proteus vulgaris* - 7,14%/13 и 8,24%/15 случаев.

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

Исследование сыворотки крови у больных методом ИФА выявило антитела IgG-анти EA EBV – у 13,19%/24 больных, IgM-анти VCA EBV у 9,89%/18 больных. У большинства больных - 78,57%/143 выявили антитела IgG-анти EBNA. Наличие положительных титров IgG-анти EA, IgM-анти VCA на фоне положительных IgG-анти EBNA ВЭБ и позитивных ответов ПЦР наблюдали у 9,89%/18 больных в период рецидива крапивницы, что является основанием для регистрирования у этих больных реактивации ВЭБ. В сыворотке крови больных определили IgM-анти HHV-6 у 6,59%/12 больных, IgM-анти HHV-7 у 8,24%/15 больных. У больных положительные титры противовирусных антител наблюдали на фоне позитивных ответов ПЦР, что может указывать на реактивацию вирусной инфекции.

Признаки реактивации вирусов в сочетании с клиническими признаками вирусных инфекций выявлены у 34,07%/62 больных. Эпштейн-Барр-вирусная инфекция в фазе реактивации установлена у 9,89%/18 больных. Герпесвирусная инфекция, проявляющаяся в виде простого герпеса в клинической, субклинической и атипичной формах, выявлена у 19,78%/36 больных ХИК. Признаки аденовирусной инфекции выявлены у 10,44%/19 больных.

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

Среди обследованных больных на предмет глистной инвазии в анамнезе только 8 (4,39%) пациентов отмечали наличие лямблий. Лабораторное исследование не выявило позитивных результатов.

Среди обследованных больных инфекционные агенты не были выявлены у 14,83%/27 больных.

В проведенных нами исследованиях выявлена вирусная персистенция ВПГ1, ВПГ2, ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВГЧ-7 типа (включая вирусные ассоциации), активация аденовируса, а также высокая степень колонизации ЛОР-органов, органов дыхания, органов урогенитального тракта, пищеварительного тракта *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus spp.*, *Candida*, *H. pylori*, *Enterobacteriaceae spp.*. Идентификация вирусных антигенов в совокупности с наличием высоких титров противовирусных антител IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа, антител IgG к раннему антигену и IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр, IgG и IgM к вирусу герпеса человека 6 типа и 7 типа, а также к аденовирусу указывают на активацию этих вирусов в период рецидива ХИК.

3.3. Результаты иммунологических исследований

Следующим этапом наших исследований было изучение экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLRs) на лейкоцитах периферической крови с целью выявления нарушений экспрессии и определения роли этих нарушений в патогенезе ХИК.

Многочисленные экспериментальные исследования, а также накапливающиеся результаты из клинической практики убедительно свидетельствуют о ключевой роли в патогенезе иммунопатологических заболеваний Toll-подобных рецепторов (TLRs), относящихся к сигнальным PRRs и являющихся важным компонентом врожденной иммунной системы [3,30,172]. Изучению эффекторов врожденного иммунитета при хронической крапивнице посвящены единичные работы в зарубежной литературе [92,213].

Индукция сигналов через TLRs обеспечивает активацию различных эффекторов врожденного иммунитета, нарушение функции проводимости данных сигналов приводит к развитию целого ряда патологических процессов в организме.

С целью выявления динамики экспрессии TLRs в процессе развития ХИК были ранжированы на группы по длительности течения. У больных ХИК в целом по группе исходно наблюдался высокий уровень Toll-подобных рецепторов TLR2,3,4,9 на МЛПК, превышающий значения в группе здоровых лиц в 2-3,5 раз, ($p < 0,05$) (таблица 14).

TLR3 распознают двухцепочечную РНК, молекулярные структуры вирусов. Повышение экспрессии TLR3,9 происходит под влиянием вирусных лигандов (антигены, ДНК, РНК), что и происходит у больных ХИК, у которых были выявлены клинические и лабораторные признаки активности вирусов. TLR9 (3p21.3) локализуется внутриклеточно, на эндоплазматическом ретикулуме, с последующим перемещением после стимуляции в эндосомы [102]. TLR9 вовлечен в распознавание метилированных CpG-мотивов бактериальной ДНК, что было доказано в экспериментах на мышах и клеточных линиях, дефектных по TLR9. У

них отменялись все CpG-индуцируемые эффекты (продукция цитокинов, костимулирующих молекул, пролиферация лимфоцитов).

Таблица 14 – Уровни экспрессии TLRs на клетках периферической крови у больных хронической идиопатической крапивницей

Группы	n	Количество клеток с экспрессией, %, (M±σ); (Me) (LQ-UQ)			
		TLR2	TLR4	TLR3	TLR9
ХИК	182	16,1±2,3* 16,1(12,6-19)	9,6±1,2* 9,6(8,9-10)	25,4±8,8* 25(22-36,5)	20,6±5,2* 20(18-22,5)
Группа здоровых лиц	15	4,8±0,6 4,8 (4,4-5,2) *	4,2±0,3* 4,2 (3,8-4,5)	15,4±3,4* 15,7 (14,2-6,2)	11,2±1,3* 11,2 (10,9 – 11,6)

Примечание: * p<0,05 - достоверность различий между группой больных и группой здоровых лиц (p<0,05) по тесту Манна-Уитни. n - число больных. М – средняя арифметическая. Me – медиана. σ – стандартное отклонение. LQ-UQ – 25-75 перцентили. **-достоверность различий между группами (p<0,01)

Широкий спектр распознаваемых паттернов TLR2 (пептидогликанов, липопротеинов и липотейхоевых кислот клеточной стенки) связан с возможностью образования данными рецепторами гетеродимеров с другими TLR [98]. TLR2 образуют димеры с TLR6 и участвуют в распознавании пептидогликанов и диацелированных липопептидов грамположительных бактерий и микоплазм [186]. Пептидогликан является компонентом стенок всех бактериальных клеток и стимулирует макрофаги и ДК через TLR2. Гиперэкспрессия TLR2,4,3,9 у больных ХИК может являться маркером активности инфекционного процесса, вызванного как грамм-отрицательными бактериями, так и метаболическими продуктами эндогенного происхождения.

У больных с длительностью ХИК от 2 до 6 месяцев выявлено снижение экспрессии TLR2 и TLR4 (3,7±0,9 и 1,8±0,1%) ниже значений в группе здоровых лиц (4,8±0,6 и 4,2±0,3 %) соответственно. У длительно болеющих TLR2 и TLR4 имеют большие показатели (28,7±4,9 и 17,3±3,4%), превышающие показатели в группе здоровых лиц в 6 и 4 раза, что может указывать на нарастание уровней

экспрессии этих рецепторов в динамике развития крапивницы. Длительность заболевания не влияла на экспрессию TLR3 и TLR9 (таблица 15).

Таблица 15 – Особенности экспрессии TLRs у больных хронической идиопатической крапивницей в зависимости от длительности заболевания

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

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

С целью выявления различий в экспрессии TLRs в зависимости от характера сопутствующей инфекции, эти параметры были проанализированы в четырех подгруппах. В первую подгруппу вошли 40,66%/74 больных с бактериальной инфекцией, во вторую подгруппу включены 21,43%/39 больных с вирусными инфекциями, в третью подгруппу включили 23,08%/42 больных с сочетанной бактериально-вирусной инфекцией, четвертую группу составили 14,83%27 больных без клинических и лабораторных признаков инфекций.

В результате исследования были выявлены некоторые отличия в экспрессии TLRs. Показано, что у большинства больных с сопутствующей бактериальной инфекцией наблюдаются высокие уровни экспрессии TLR2, превышая нормальные значения в группе здоровых лиц в 5 раз и составляя (26,7±4,1%). В то время как отмечалась более значительное повышение экспрессии TLR2 при бактериальной патологии по сравнению с вирусной (26,7±4,1 и 11,1±2,2%) соответственно. Уровни экспрессии TLR4 также выше нормальных значений в 4 раза, и составляет

(16,8±2,8%). Уровни экспрессии TLR3 и 9 превышают норму в 2 раза, составляя (31,3±4,2%) и (28,8±3,7%) соответственно (таблица 16).

Таблица 16 – Различия в экспрессии TLRs на клетках периферической крови в зависимости от характера сопутствующей патологии

Больные ХИК			Количество клеток с экспрессией, %				Достоверность различий между группами (p < 0,05)
Группы	Сопутствующая патология	n	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	
1	Бактериальные инфекции	74	26,7±4,1**	16,8±2,8*	31,3±5,2***	28,8±3,7*	TLR2(1и2,4,5) TLR4,3,9 (1и3,4,5)
2	Вирусные инфекции	39	11,1±2,2**	10,5±3,8*	45,8±4,6***	27,8±6,6*	TLR2(2и1,5), TLR4(2и5), TLR3(2и3,4,5) TLR9(2и3,5)
3	Вирусные и бактериальные инфекции	42	19,7±7,1*	8,4±2,5*	4,1±0,1***	6,8±2,9*	TLR2(3и4,5), TLR4(3и1) TLR3(3и1,2,4,5), TLR9(3и1,2,4)
4	Отсутствие инфекционной патологии	27	8,2±1,6**	5,2±1,4*	19,2±1,4	16,7±3,6	TLR2(4и1,3), TLR4(4и1) TLR3,9(4и1,2,3)
5	Группа здоровых лиц	15	4,8±0,6**	4,2±0,3*	15,4±3,4*	11,2±1,3*	TLR2,3(5и1-3), TLR4(5и1,2), TLR9(5и1,2)
*-достоверность различий между группами (p<0,05) **-достоверность различий между группами (p<0,01) ***-достоверность различий между группами (p<0,0001)							

У больных ХИК при наличии сопутствующих рецидивирующих вирусных инфекций наблюдались повышенные по сравнению с группой здоровых лиц уровни экспрессии TLR2 и TLR4 (11,1±2,2 и 10,5±3,8%), превышающие нормальные значения в 3 раза, экспрессия TLR3, TLR9 (45,8±4,6 и 27,8±6,6%) была повышена в 2-3 раза и отличалась от этих значений при наличии бактериальной патологии (31,3±4,2 и 28,8±3,7%).

При наличии сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологии отмечалось снижение экспрессии TLR4 ($8,4 \pm 2,5\%$), которые все же превышали показатели в группе здоровых лиц только в 2 раза. Однако у этих больных экспрессия TLR2 ($19,7 \pm 7,1\%$) была сравнима с таковой при вирусной патологии. У больных этой подгруппы выявлены сниженные в 14 раз по сравнению с здоровыми уровни экспрессии TLR3, составляющие ($4,1 \pm 0,1\%$) и нормальные значения TLR9 ($11,3 \pm 2,9\%$). Важно, что крапивница в подгруппе больных с наличием бактериальной и вирусной патологии характеризовалась относительно легким течением кожного процесса с небольшим числом уртикарных элементов (менее 20 в сутки) и слабой интенсивностью зуда, что соответствует 1 степени тяжести.

В группе больных без проявлений инфекционной патологии уровни экспрессии TLR2,4,3,9 ($8,2 \pm 1,6$; $5,2 \pm 1,4$; $19,2 \pm 1,4$; $16,7 \pm 3,6\%$) не отличались от значений в группе здоровых лиц.

Анализ полученных данных в зависимости от активности кожного процесса показал, что наиболее высокие значения TLR2 (до 60%) и TLR3 (до 83%) наблюдаются у больных средней и тяжелой формой крапивницы с числом уртикарных элементов от 20 за 24 часа и сильным или умеренным зудом.

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови у больных ХИК показала средние значения спонтанного НСТ теста на нижней границе нормы: цитологический (световой) показатель составил ($0,1 \pm 0,01$) у.е., содержание формазанпозитивных нейтрофилов ($7,2 \pm 0,7\%$) (таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика фагоцитарной активности лейкоцитов у больных хронической идиопатической крапивницей

Показатель	Нормальные значения, единица измерения	Среднее значение по группе, ($M \pm \sigma$)
Фагоцитарный индекс	40-80%	$62,5 \pm 5,8$
НСТ ЦП спонтанный	0,1-0,32 у.е	$0,1 \pm 0,01$
НСТ спонтанный	5-23%	$7,2 \pm 0,7$
Примечание: n – число больных. M – средняя арифметическая. σ – стандартное отклонение		

Важным показателем состояния врожденного и адаптивного иммунитета является содержание субпопуляций лимфоцитов. При изучении субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови у больных ХИК в целом по группе отмечалось снижение процентного содержания общих Т-лимфоцитов CD3⁺ (54,8±6,3%), CD4⁺ - (35,4±7,4%) при сохранении абсолютного их количества в пределах нормальных значений. Уровень на лимфоцитах активационных молекул (CD25⁺), являющихся рецептором к IL-2, был повышен и составил (13,9±2,1%). Содержание лимфоцитов с маркером CD95⁺ было у большинства больных на верхней границе нормальных значений (64,2±14,8%), что указывает на активацию запуска апоптоза лимфоцитов. У больных ХИК выявили снижение процентного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с маркером CD8⁺ (24,2±1,6%, 439,2±72,5x10⁶кл/мкл). Содержание лимфоцитов с маркером CD16/56⁺ - (10,4±2,8%) приближалось к нижней границе нормальных значений. Содержание субпопуляций В-лимфоцитов (CD19⁺) было повышено (18,3±4,2%) (таблица 18).

Таблица 18 – Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных хронической идиопатической крапивницей

Исследуемый показатель	Норма	Единица измерения	Больные ХИК, n=182, (M±σ)
CD45+CD3+	60-76	%	54,8±6,3
	1100-1700 x10 ⁶	кл/мкл	1240,5±215,3
CD45+CD3+CD4+	38-46	%	35,4±7,4
	700-1100 x10 ⁶	кл/мкл	903,6±108,5
CD25+	8-12	%	13,9±2,1
CD45+CD3+CD8+	31-40	%	24,2±1,6
	500-1000 x10 ⁶	кл/мкл	439,2±72,5
CD45+CD3-CD16/56+	10-19	%	10,4±2,8
	200-400 x10 ⁶	кл/мкл	226,7±102,3
CD45+CD3-CD19+	11-16	%	18,3±4,2
	200-400 x10 ⁶	кл/мкл	331,1±86,2
CD95 ⁺	41-63	%	64,2±14,8

Примечание: n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение

Цитокины участвуют в регуляции защитных реакций организма и являются важнейшими факторами клеточного взаимодействия. Изучение цитокинового профиля у больных ХИК выявило по сравнению с группой здоровых лиц исходно повышенная продукция провоспалительного IL-1 β (28,1 \pm 3,2 пкг/мл), противовоспалительных IL-4 (23,7 \pm 5,9 пкг/мл) и IL-5 (21,9 \pm 3,7 пкг/мл) на фоне нормальных уровней продукции IL-2, IL-10 и IFN- γ (таблица 19).

Таблица 19 – Уровни цитокинов в сыворотке крови больных хронической идиопатической крапивницей по сравнению с группой здоровых лиц

Цитокины, пкг/мл	Содержание цитокинов в сыворотке, пкг/мл	
	Здоровые лица, n=15, M \pm σ ; (Me) (LQ-UQ)	Больные ХИК, n=182, M \pm σ ; (Me) (LQ-UQ)
IL-1 β	12,0 \pm 3,1* 12,5(11-13,5)	28,1 \pm 3,2* <u>28(26-29)</u>
IL-2	26,2 \pm 3,3 26(23,7-28)	22,6 \pm 3,8 <u>23(19-25,6)</u>
IL4	11,0 \pm 4,3* 11,1(10-11,9)	23,7 \pm 5,9* <u>23(18,5-26)</u>
IL-5	14,0 \pm 2,3* 14,2(13,4-15,2)	21,9 \pm 3,7* <u>22(19-24,2)</u>
IL-10	16,1 \pm 2,8 16,3(15,5-16,9)	15,3 \pm 2,6 <u>15,3(13,9-16,8)</u>
IFN- γ	28,0 \pm 1,5 27,8(26,4-29,6)	32,6 \pm 4,2 <u>32(28,5-35)</u>

Примечание: * p<0,05 – достоверность различий между группой больных и группой здоровых лиц (Mann-Whitney U test). n – число больных. M – средняя арифметическая. Me – медиана. σ – стандартное отклонение. LQ-UQ – 25-75 перцентили

При оценке гуморального звена иммунитета у больных ХИК показатели сывороточного IgG, IgA и IgM не отличались от нормальных значений. При этом зарегистрирован IgE на верхней границе нормальных значений (102,8 \pm 36,4кЕ/л) (таблица 20). Анализ данных по содержанию общего IgE в сыворотке крови больных ХИК выявил его повышение только у 47 (25,8%) пациентов.

Таблица 20 – Уровни общих иммуноглобулинов G, A, M, E классов у больных хронической идиопатической крапивницей

Показатель	Норма, единица измерения	Больные, n=182, (M±σ)
IgG	7,14-17,0 г/л	15,9±3,7
IgA	1,4-2,4 г/л	2,0±0,6
IgM	1,79-5,0 г/л	3,2±0,9
IgE	20-100 кЕ/л	102,8±36,4
Примечание: n – число больных. M – средняя арифметическая. Me – медиана. σ – стандартное отклонение.		

Для выявления взаимосвязи между уровнем общего IgE и течением ХИК было проведено исследование IgE в подгруппах в зависимости от выявленной сопутствующей патологии.

Повышенные средние значения IgE выявлены в подгруппах больных хронической идиопатической крапивницей, сопровождающейся рецидивами вирусных инфекций и при наличии сочетанной вирусно-бактериальной патологии (137,7±29,4 кЕ/л и 126,4±37,1 кЕ/л соответственно). Повышение уровня IgE также наблюдалось у пациентов при наличии сопутствующих атопических заболеваний (15,93%/29 больных). В подгруппе больных ХИК, сопровождающейся рецидивами бактериальных инфекций, а также в подгруппе больных без признаков активности инфекционных агентов отмечались уровни общего IgE в пределах нормальных значений (таблица 21).

Таблица 21 – Уровни общего иммуноглобулина E у больных хронической идиопатической крапивницей в зависимости от характера сопутствующей патологии

Содержание IgE, кЕ/л, (M±σ)			
Сопутствующая инфекционная патология			
Бактериальные инфекции, n=74	Вирусные инфекции, n=49	Вирусные и бактериальные инфекции, n=32	Отсутствие инфекционной патологии, n=27
79,2±22,1	137,7±29,4	126,4±37,1	63,9±27,8
Примечание: n – число больных. M – средняя арифметическая. σ – стандартное отклонение. *- достоверность различий между группами (p<0,05)			

Всем больных с ХИК проводилось аллергологическое обследование, включающее определение специфических IgE. Специфические антитела оказались позитивными у 11,53%/21 больного.

Наиболее часто в спектре сенсibilизации выявлялись бактериальные и грибковые аллергены – у 71,43%/17 больных. Реже выявлялись аэроаллергены: пыльцевые у 8 (38,09% от числа больных с наличием специфической сенсibilизации), бытовые у 6 (28,57%), эпидермальные у 2 (9,52%), пищевые у 2 (9,52%) больных. Из них у 8 (38,09%) пациентов отмечалась поливалентная сенсibilизация. У 95,24%/20 больных с наличием специфической сенсibilизации данные аллергологического тестирования совпадали с данными аллергологического анамнеза. Таким образом, маркеры атопии (повышение общего IgE и/или наличие специфической сенсibilизации) были выявлены у незначительного процента больных (21,41%/39 и 10,98%/20 больных соответственно). При проведении анализа зависимости уровня общего IgE и степени активности ХИК корреляционных связей не выявлено.

3.4. Результаты проводимого лечения

Результаты проводимой терапии оценивались в 2 группах в зависимости от получаемой терапии (см. 2.3. Материалы и методы. Характеристика методов терапии).

3.4.1. Клинический эффект проводимой терапии

Назначение базисной монотерапии приводило к быстрому, как правило в течение 3-10 дней, регрессу клинических симптомов. В группе, получавшей комбинированную терапию, вакцина поликомпонентная из микробных антигенов применялась с 7-го дня терапии.

Полное купирование симптомов рецидива ХИК наблюдалось в сроки $17,9 \pm 2,3$ дней при комбинированной терапии с применением препаратов ВП по сравнению с базисной терапией ($19,6 \pm 2,2$ дней), ($p > 0,05$).

Ближайшие результаты терапии показали, что степень снижения активности процесса в срок 17 дней от первого дня терапии (на 10-й день от начала применения ВП в группе 1) в обеих группах была сравнима, в срок через 27 дней от начала терапии наблюдали снижение тяжести крапивницы до ($0,65 \pm 0,28$) баллов в группе, получавшей комбинированную терапию (через 20 дней от начала применения ВП) и до ($1,04 \pm 0,22$) баллов при базисной терапии, ($p < 0,05$), однако различия в группах были недостоверны (таблица 22).

Таблица 22 – Ближайшие результаты терапии по снижению степени активности хронической идиопатической крапивницы, выраженной в баллах

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

При оценке отдаленных результатов терапии при наблюдении в течение 12 месяцев в целом по группе у больных ХИК выявлено достоверное снижение числа рецидивов (с $2,3 \pm 1,4$ до $1,13 \pm 0,26$) в год и активности процесса (с $3,08 \pm 1,67$ до $2,54 \pm 0,86$) баллов. В результате терапии наблюдали тенденцию к снижению длительности рецидивов ХИК в целом по группе (с $18,18 \pm 8,56$ до $16,23 \pm 3,31$ дней), ($p > 0,05$).

Наиболее выраженное снижение частоты рецидивов ХИК регистрировали в группе, получавшей комбинированную терапию с применением поликомпонентной вакцины (ВП) (до $0,5 \pm 0,06$ в год). Базисная терапия способствовала снижению частоты рецидивов (до $1,6 \pm 0,3$ в год).

Снижение степени активности процесса выражено только в группе 1 до $1,95 \pm 1,9$ баллов, ($p < 0,05$) (таблица 23).

Клиническую ремиссию регистрировали при отсутствии рецидивов в течение 2 лет. Клиническая ремиссия в результате всех видов терапии была достигнута у 28,57%/52 больных, значительное улучшение наблюдали у 34,07%/62 больных, улучшение было достигнуто также у 28,57%/52 больных. Терапия не оказала эффекта у 8,79%/16 больных, в том числе у 3-х больных отмечалось дальнейшее прогрессирование ХИК с увеличением числа рецидивов или длительности течения. Отсутствие эффекта наблюдалось среди больных, у которых ХИК характеризовалась редкими рецидивами (1 в год и реже) и/или легким течением рецидивов.

Таблица 23 – Динамика частоты рецидивов и степени активности крапивницы, выраженной в баллах у больных хронической идиопатической крапивницей через 12 месяцев после терапии

Показатель	В целом по группе, n=182				Группа 1		Группа 2	
	До лечения		После лечения		ВП+базисная терапия, n=85		Базисная терапия, n=97	
	M \pm σ	Me (LQ-UQ)	M \pm σ	Me (LQ-UQ)	M \pm σ	Me (LQ-UQ)	M \pm σ	Me (LQ-UQ)
Средний балл на больного	3,08 \pm 1,67	3 (3-5)	2,54 \pm 0,86	2 (2-3) *	1,95 \pm 1,9	2 (1-2) #	3,13 \pm 1,23	3 (3-4) #
Среднее число рецидивов в год	2,3 \pm 1,4	2,3 (2-3)	1,13 \pm 0,26 *	1 (1-1)	0,5 \pm 0,06*#	0,5 (0,5-0,5)	1,6 \pm 0,3#	1,6 (1,5-1,7)
Средняя длительность рецидивов	18,1 \pm 8,56	19,8 (15-23)	16,2 \pm 3,31	16 (15-17) *	15,74 \pm 3,9	15,5 (14-16)	17,23 \pm 5,72	17 (15-18)

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до лечения и группах после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. M - средняя арифметическая. Me – медиана. σ - стандартное отклонение. LQ-UQ -25-75 перцентили

В группе больных, получавших комбинированную терапию, клиническая ремиссия была у 37,64%/32 больных в течение 2 лет после лечения; в группе 2, получавшей монотерапию базисными препаратами, у 20,62%/20 больных. Значительное клиническое улучшение было достигнуто у 35,29%/30 больных 1 группы, у 22,68%/20 больных 2 группы (таблица 24).

Таблица 24 – Суммарный клинический эффект терапии у больных хронической идиопатической крапивницей (отдаленные сроки наблюдения - 24 месяца)

Методы терапии	Степень клинического эффекта/число больных									
	Ремиссия		Значительное улучшение		Улучшение		Без эффекта		Ухудшение	
	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m	абс	%±m
ВП+ базисная терапия, n=85	32*	37,64 ± 5,87	30*	35,29± 6,34	18*	21,1± 3,68	4	4,71 ± 2,29	1	1,18± 1,17
Базисная терапия, n=97	20*	20,62 ± 4,56	22*	22,68± 4,55	44*	45,36 ± 5,07	9	9,2± 2,95	2	2,06± 1,44

Примечание: * p<0,05 - достоверность различий между группами по χ^2 . n - число больных. m – ошибка средней арифметической.

По количеству больных со стойкой клинической ремиссией комбинированная терапия была существенно более эффективной (p<0,05) по сравнению с группой, получавшей базисную терапию. Лечебный эффект (включающий клиническую ремиссию и значительное клиническое улучшение) был достигнут в результате комбинированной терапии с применением препарата ВП при ХИК в 72,94% случаев по сравнению с базисной терапией (43,29%).

В группе, получавшей базисную терапию, у больных наблюдали незначительное снижение частоты острых и хронических воспалительных заболеваний. В группе, получавшей терапию с применением поликомпонентной вакцины, наблюдали снижение частоты ОРВИ, рецидивов хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов и органов мочеполовой сферы в 3 раза с 3,2±0,5 до 1,1±0,2 и с 1,3±0,2 до 0,6±0,1 соответственно (таблица 25).

Таблица 25 – Частота рецидивов сопутствующих хронических воспалительных заболеваний до и после терапии у больных ХИК в год

Заболевание	Среднее число эпизодов на 1 больного, (M±σ)/группы		
	До лечения, n=182	ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97
ХВЗ ЛОР-органов, органов дыхания	3,2±0,5*	1,1±0,2*#	2,5±0,6#
ХВЗ органов мочеполовой сферы	1,3±0,2*	0,6±0,1*	0,8±0,3
ОРВИ	3,4±0,7*	1,3±0,2*#	2,8±0,6#
Простой герпес	1,5±0,3	1,1±0,4	1,6±0,7

Примечание: * p<0,05 - достоверность различий в группах на фоне лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # p<0,05 – достоверность различий показателей в группах после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. M - средняя арифметическая. σ -ст. отклонение.

Таким образом, поиск и выявление с возможным устранением триггерного фактора позволили повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при хронической идиопатической крапивнице.

Изучение качества жизни у больных с ХИК было проведено через 6 месяцев после окончания терапии и выявило значительное снижение индекса DLQI в результате терапии в обследуемой группе больных с (13,6±0,98) баллов до (7,8±1,6) баллов, что отражает умеренное влияние симптомов на качество жизни пациента.

3.4.2. Динамика инфекционных показателей после терапии

В результате терапии у больных ХИК наблюдали достоверное снижение частоты выявления инфекционных агентов (таблица 26).

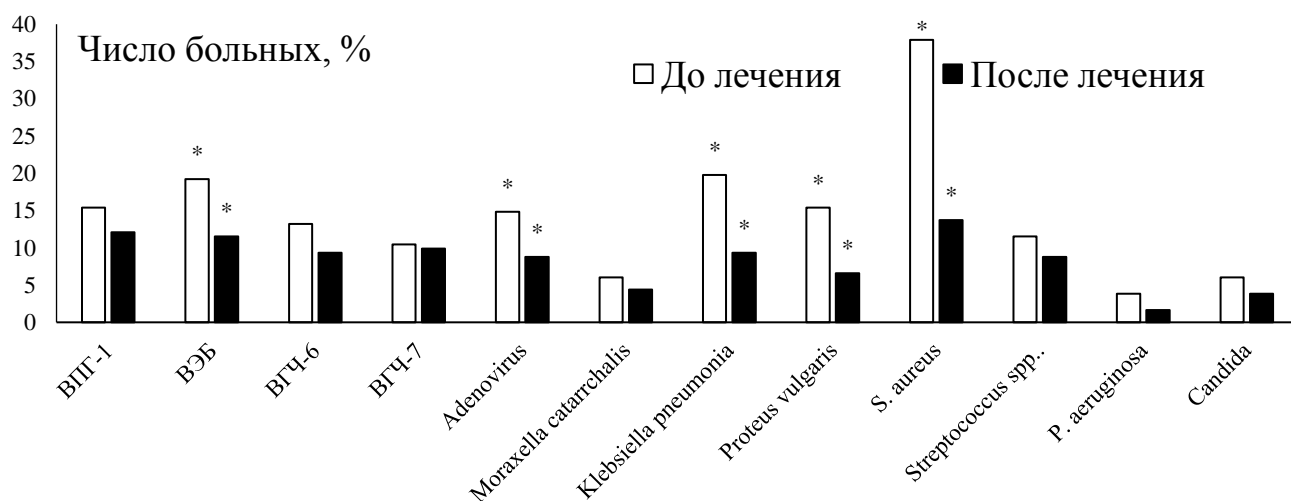
Таблица 26 – Идентификация вирусных антигенов методом ДНК-диагностики (ПЦР) и бактериальная колонизация через 1 месяц после терапии

Исследуемая область	Инфекционный агент	Число позитивных ответов			
		До терапии		После терапии	
		абс	(%±m)	абс	(%±m)
Пищеварительный тракт	Enterobacteriaceae spp.	30	16,48±2,75	24	13,19±2,51

Продолжение Таблицы 26

Пищеварительный тракт	Enterobacteriaceae spp.	30	16,48±2,75	24	13,19±2,51
	S. aureus	26	14,29±2,31	19	10,44±2,27
	Streptococcus spp..	13	7,14±1,91	7	3,85±1,43
	Esherichia coll	31	17,03±2,78*	18	9,89±2,22*
	Proteus vulgaris	15	8,24±2,09*	6	3,30±1,26*
	H. pylori	39	21,43±3,04*	26	14,29±2,59*
	Candida	22	12,09±2,41*	13	7,14±1,91*
Урогенитальный тракт	ВПГ-1	1	0,55±0,54	0	0±0
	ВПГ-2	4	2,20±1,04	2	1,09±0,73
	Micoplasma	6	3,30±1,26*	0	0±0*
	Chlamydia	4	2,20±1,04*	0	0±0*
	Enterobacteriaceae spp.	11	6,04±1,77	8	4,39±1,52
	S. aureus	2	1,09±0,73	0	0±0
	Streptococcus spp..	1	0,55±0,54	0	0±0
	Esherichia coll	8	4,39±1,52	7	3,85±1,43
	Candida	15	8,24±2,09*	5	2,75±1,21*

Примечание: позитивный ответ ДНК диагностики при значениях более $3 \cdot 10^5$ копий/мл для вирусов и ≥ 1200 КОЕ/дм² для бактерий. n - число больных. m – ошибка средней арифметической.



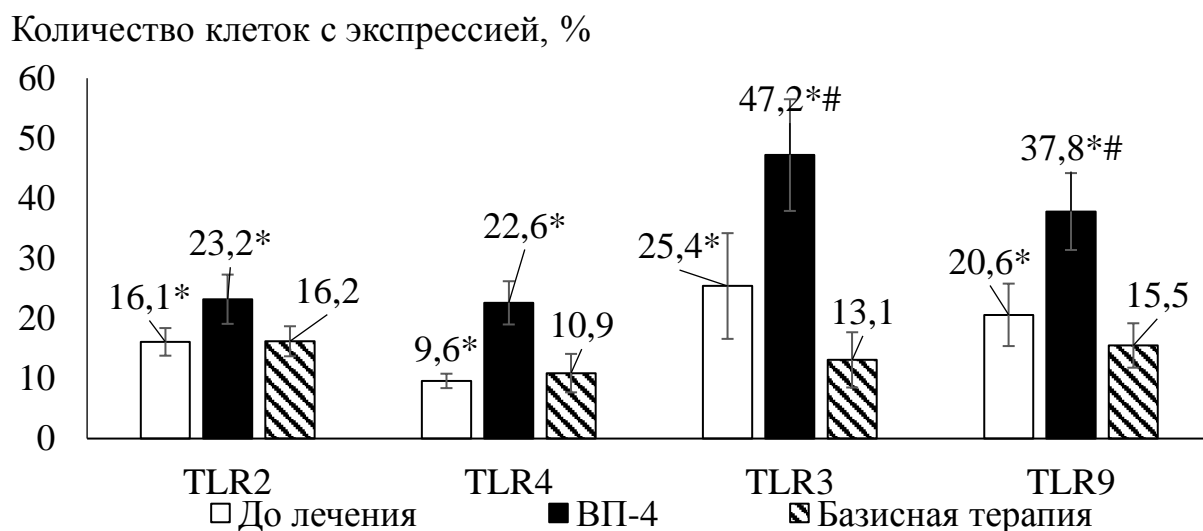
Примечание: позитивный ответ ДНК диагностики при значениях более $3 \cdot 10^5$ копий/мл для вирусов и ≥ 1200 КОЕ/дм² для бактерий. * $p < 0,05$ - достоверность различий на фоне лечения χ^2 .

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

Установлена меньшая степень колонизации носоглотки *S. aureus*, выявления вирусных антигенов (Adenovirus, ВЭБ, HHV-6), *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus* spp. Снижение этого показателя наблюдалось в основном у больных, получавших иммунотерапию с применением препарата ВП (рисунок 2).

3.4.3. Динамика иммунологических показателей после терапии

В результате комбинированной терапии с применением ВП отмечалось увеличение числа клеток крови, экспрессирующих TLR4,3,9. Как видно из рисунка 3, уровни экспрессии TLR3 существенно возросли по сравнению с уровнями до лечения (с $25,4 \pm 8,8$ до $47,2 \pm 9,3\%$), TLR4 (с $9,6 \pm 1,2$ до $22,6 \pm 3,6\%$), TLR9 (с $20,6 \pm 5,2$ до $37,8 \pm 6,4\%$).



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

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

В группах, где лечение проводили только базисной терапией, показатели остались на уровне, выявленном до лечения. Следует иметь ввиду, что у этой группы больных были и до лечения высокие показатели уровня экспрессии TLR3 и

TLR9, что связано с высокой вирусной и бактериальной нагрузкой, характерной для группы исследованных больных ХИК. Препарат ВП, сконструированный на основе микробных антигенов, являющихся лигандами для TLRs, вызвал экспрессию этих рецепторов.

В результате изучения динамики в уровнях экспрессии TLRs в подгруппах, составленных в зависимости от характера сопутствующей патологии, были выявлены некоторые отличия. У большинства больных с сопутствующей бактериальной инфекцией исходно наблюдали высокие уровни экспрессии TLR2 и TLR4. Терапия в этой группе не повлияла на уровни экспрессии как TLR2 и TLR4, так и внутриклеточных TLR3 и TLR9.

В группе больных ХИК с сопутствующими рецидивирующими вирусными инфекциями в результате терапии наблюдалось повышение уровней экспрессии TLR4 (с $10,5 \pm 3,8$ до $19,4 \pm 2,2\%$), терапия не повысила исходно высокие уровни экспрессии TLR3, TLR9.

В группе больных ХИК с сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологией, в которой исходно отмечалось снижение экспрессии TLR3, терапия приводила к усилению экспрессии TLR3 в 6 раз (с $4,1 \pm 0,1$ до $23,8 \pm 4,7\%$), увеличивалось число клеток с экспрессией TLR4 (с $8,4 \pm 2,5$ до $13,7 \pm 2,2\%$), TLR9 (с $6,8 \pm 2,9$ до $19,6 \pm 2,0\%$).

У больных ХИК при отсутствии инфекционной патологии, у которых наблюдались низкие значения экспрессии TLRs, в результате терапии отмечено усиление экспрессии TLR2 и TLR4 (с $8,2 \pm 1,6$ и $5,2 \pm 1,4$ до $16,1 \pm 2,4$ и $12,6 \pm 3,1\%$) соответственно (таблица 27).

Таблица 27 – Динамика уровней экспрессии TLRs на клетках периферической крови у больных хронической идиопатической крапивницей в зависимости от характера сопутствующей патологии через 1 месяц после терапии

Больные ХСК		Количество клеток с экспрессией, %							
		До терапии				После терапии			
Патология	n	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9	TLR2	TLR4	TLR3	TLR9
Бактериальные инфекции	74	$26,7 \pm 4,1\#$	$16,8 \pm 2,8\#$	$31,3 \pm 5,2\#$	$28,8 \pm 3,7$	$22,1 \pm 2,6$	$21,7 \pm 3,9$	$36,2 \pm 4,1$	$29,8 \pm 2,6$

Продолжение Таблицы 27

Вирусные инфекции	39	11,1± 2,2	10,5± 3,8*	45,8± 4,6#	27,8± 6,6	15,9± 5,5	19,4± 2,2*	38,9± 7,1	32,2± 5,3#
Вирусные и бактериальные инфекции	42	19,7± 7,1	8,4± 2,5*	4,1± 0,1*#	6,8± 2,9*	24,9± 4,8	13,7± 2,2*	23,8± 4,7*	19,6± 2,0*#
Отсутствие инфекционной патологии	27	8,2± 1,6*#	5,2± 1,4*#	19,2± 1,4#	16,7± 3,6	16,1± 2,4*	12,6± 3,1*	24,9± 2,8	25,0± 4,4
Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # ($p < 0,05$) - достоверность различий между группами после лечения (Mann-Whitney U test).									

Таким образом, повышение уровней экспрессии TLRs на клетках крови в результате терапии происходило в большей степени за счет повышения исходно невысоких или сниженных значений у больных с сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологией.

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов показало в группе 1, получавшей поликомпонентную вакцину ВП, наблюдали существенное повышение фагоцитарного индекса до (78,2±4,6%). Цитологический показатель, находившийся исходно на нижней границе нормальных значений, в результате иммунотерапии повысился до 0,2±0,02 у.е. (таблица 28).

Таблица 28 – Характеристика фагоцитарной активности лейкоцитов у больных хронической идиопатической крапивницей через 1,5 месяца после лечения

Исследуемый показатель	Норма, единица измерения	Среднее значение по группе, (M±σ)		
		До лечения, n=182	После лечения	
			ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97
Фагоцитарный индекс	40-80%	62,5±5,8	78,2±4,6*#	61,9±4,3#
НСТ ЦП спонтанный	0,1-0,32 у.е	0,1±0,01	0,2±0,02*#	0,1±0,02#
НСТ спонтанный	5-23%	7,2±0,7	14,1±3,7*#	9,0±2,3#
Примечание: *($p < 0,05$) - достоверность различий между показателями до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # ($p < 0,05$) - достоверность различий между показателями в группах (Mann-Whitney U test). n-число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение.				

В таблице 29 представлена динамика в содержании субпопуляций лимфоцитов у больных ХИК в результате терапии. Иммуноterapia с применением поликомплентной вакцины (ВП) способствовала нормализации исходно низких значений содержания лимфоцитов CD8⁺ (с 24,2±1,6 до 33,9±3,3%), лимфоцитов CD16⁺ (с 10,4±2,8 до 19,4±3,2%). В то же время в группе 2 базисная терапия не повлияла на эти показатели. Исходно сниженные показатели содержания CD3⁺ и CD4⁺ имели тенденцию к повышению в результате терапии только в группе 1 (до 66,8±5,1% и 45,4±4,7% соответственно). В результате комбинированной терапии наблюдали тенденцию к нормализации содержания лимфоцитов с маркером CD95⁺ (до 48,6±4,7%), участвующих в индукции апоптоза лимфоцитов.

Таблица 29 – Содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных хронической идиопатической крапивницей через 1,5 месяца после лечения

Показатель	Единица измерения	До лечения, (M±σ), n=182	После лечения, (M±σ)	
			ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97
CD45+CD3+	%	54,8±6,3	66,8±4,1	60,1±6,3
	10 ⁶ кл/мл	1240,5±215,3	1305,9±22,7	1218,7±152,5
CD45+CD3+CD4+	%	35,4±7,4	45,4±4,7	32,1±4,2
	10 ⁶ кл/мл	903,6±108,5	974,9±90,6	816,9±102,8
CD25+	%	13,9±2,1	10,2±2,3	12,6±2,1
CD45+CD3+CD8+	%	24,2±1,6*	33,9±3,3*	31,4±4,3
	10 ⁶ кл/мл	439,2±72,5	625,2±111,6	578,5±84,6
CD45+CD3- CD16/56+	%	10,4±2,8*	19,4±3,2*#	11,6±2,4#
	10 ⁶ кл/мл	226,7±102,3	345,6±72,1	252,2±93,6
CD45+CD3- CD19+	%	18,3±4,2	15,7±5,4	13,9±4,3
	10 ⁶ кл/мл	331,1±86,2	325,3±92,4	391,6±87,5
CD95 ⁺	%	64,2±14,8	48,6±4,7	58,3±6,9

Примечание: * p<0,05 - достоверность разности показателей до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # p<0,05 - достоверность разности между показателями в группах после лечения по тесту Манна-Уитни. n - число больных.

Изучение цитокинового профиля у больных ХИК выявило после лечения в группе, получавшей комбинированную терапию, снижение исходно повышенной продукции провоспалительного IL-1β (с 28,1±3,2 до 14,6±4,4 пкг/мл),

противовоспалительных IL-4 (с $23,7 \pm 5,9$ до $13,4 \pm 2,7$ пкг/мл) и IL-5 (с $21,9 \pm 3,7$ до $15,1 \pm 1,6$ пкг/мл) (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика уровней цитокинов в сыворотке крови больных хронической идиопатической крапивницей через 1,5 месяца после лечения

Цитокины	Уровни цитокинов в сыворотке крови при разных методах лечения, (M \pm σ), пкг/мл		
	До лечения, n=182	После лечения	
		Группа 1 ВП+базисная терапия, n=85	Группа 2 Базисная терапия, n=97
IL-1 β	28,1 \pm 3,2	14,6 \pm 4,4*#	21,8 \pm 5,9#
IL-2	22,6 \pm 3,8	26,5 \pm 5,8	20,9 \pm 4,2
IL-4	23,7 \pm 5,9*	13,4 \pm 2,7*#	18,9 \pm 3,3#
IL-5	21,9 \pm 3,7*	15,1 \pm 1,6*	17,4 \pm 2,1
IL-10	15,3 \pm 2,6	17,8 \pm 3,2	13,1 \pm 1,9
IFN- γ	32,6 \pm 4,2*	49,6 \pm 4,2*#	28,8 \pm 5,8#

Примечание: * p<0,05 - достоверность различий в показателях до и после лечения (Wilcoxon Matched Pairs Test). # (p<0,05) - достоверность различий в группах после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение.

Терапия не повлияла на нормальные уровни продукции иммунорегуляторного интерлейкина IL-2 и IL-10. Однако применение поликомпонентной вакцины (ВП) способствовало повышению уровня IFN- γ (с $32,6 \pm 4,2$ до $49,6 \pm 4,2\%$). Учитывая, что IL-4 служит функциональным антагонистом IFN- γ , комбинированная терапия с применением ВП, способствуя снижению продукции IL-4 на фоне повышения продукции IFN- γ , способствует дифференцировке Т-лимфоцитов по Th-1 типу и соответственно, переключению синтеза антител на IgG или IgA.

В результате терапии не происходит достоверных изменений уровней IgG и IgM, в то время в результате терапии ВП наблюдается тенденция к повышению уровня IgA до $2,8 \pm 0,5$ г/л. Исходно находящийся на верхней границе нормальных значений уровень общего IgE достоверно снижался в результате всех видов терапии в группе 1 до ($36,2 \pm 16,8$) кЕ/л, в группе 2 до ($58,4 \pm 22,6$) кЕ/л (таблица 31).

Таблица 31 – Динамика уровня общих иммуноглобулинов G, A, M, E классов в результате терапии у пациентов хронической идиопатической крапивницей

Показатель	До лечения, (M±σ), n=182	После лечения, (M±σ)	
		Группа 1	Группа 3
		ВП+базисная терапия, n=85	Базисная терапия, n=97
IgG	15,9±3,7	11,8±2,1	12,1±2,6
IgA	2,0±0,6	2,8±0,5	1,9±0,4
IgM	3,2±0,9	4,0±1,1	3,5±1,6
IgE	102,8±36,4*	36,2±16,8*	58,4±22,6*

Примечание: * $p < 0,05$ - достоверность различий показателей в группах до и после лечения (Mann-Whitney U test). n - число больных. M - средняя арифметическая. σ - стандартное отклонение.

Подводя итог, нами была установлена экспрессия TLR3, TLR4, TLR9 на МЛПК при комбинированной терапии с применением ВП. Повышение уровней экспрессии TLRs на клетках крови в результате терапии происходило в большей степени за счет повышения исходно низких значений у больных с сопутствующей смешанной вирусно-бактериальной патологией. Фагоцитарная активность лимфоцитов увеличивалась также при лечении препаратом ВП. В результате комбинированной терапии выявлялась тенденция к нормализации исходно низких значений содержания лимфоцитов CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, к нормализации исходно высоких значений содержания лимфоцитов с маркером CD95+, участвующих в индукции апоптоза лимфоцитов.

Комбинированная терапия вызывала достоверное снижение исходно повышенной продукции провоспалительного IL-1β, противовоспалительных IL-4 и IL-5, не влияя при этом на нормальные уровни продукции иммунорегуляторного интерлейкина IL-2 и IL-10.

3.5. Клинические случаи хронической идиопатической крапивницы

Клинический случай №1.

Больной К., 26 лет (рисунок 4)..

Диагноз: хроническая идиопатическая крапивница, легкое течение.

Семейный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен.

Анамнез заболевания: около 2 лет назад на коже туловища и конечностей начали появляться зудящие высыпания, диаметром до 7 см, продолговатой и округлой формы, проходящие в течение 10-15 часов и бесследно исчезающие. Триггерными факторами для обострения кожного процесса чаще служили эпизоды ОРВИ, переохлаждений. Проводимая терапия антигистаминными препаратами (зиртек) приводило к клиническому улучшению, однако на фоне прекращения приема препаратов – симптомы возвращали вновь. Регистрируется зуд умеренной интенсивности, отмечается слабое нарушение сна, процесс рецидивирует 1 раз в 2 месяца, в том числе на фоне нервного напряжения.

Status localis: кожный процесс носит распространенный характер – туловище, конечности, представлен множественными уртикарными высыпаниями без склонности к слиянию, с размытыми контурами, величиной от 0,5 до 7 см. Слизистые оболочки чистые.

При физикальном осмотре пальпаторно определялись шейные лимфатические узлы, до 0.3 мм, безболезненные, без признаков воспаления кожи. Слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Дыхание свободное, при аускультации везикулярное, хрипов нет.

Лабораторные исследования: в общем анализе крови эозинофилы 6%; моноциты – 12%; уровень IgE 65 кЕ/мл; определялись следы специфических IgE к клещу *D.pteronyssimus*, *D. farine*. Антител к лямблиям, трихинеллам, токсокарам, описторхозу, эхинококку не выявлено. В кале не выявлялись я/глист, энтеробиоз, цисты лямблий. Маркеры гепатитов В, С не выявлялись.

Посевы со слизистых (носа, зева) - *S. aureus* ≥ 1200 КОЕ/дм², ПЦР – ВЭБ, аденовирус более 3×10^5 копий/мл. Посев мочи - без патологической флоры.

ИФА сыворотки крови: IgM анти-(VCA) EBV (86,7 U/ml), IgG анти-(EA) EBV (90,8 U/ml), IgG анти-(EBNA) EBV (486,2 U/ml).

Исключен аутоиммунный механизм уртикарной сыпи: титр АСЛО 1:200, антител к ДНК, к ТПО не определялись, ревмофактор, LE- клетки, АНФ - отрицательно.

Иммунограмма: на МЛПК TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 (10,35; 5,47; 4,73; 11,25)%; CD3⁺ 47% и 730×10^6 кл/мкл, CD4⁺ 28% и 450×10^6 кл/мкл, CD8⁺ 14% и 250×10^6 кл/мкл, CD16⁺ 33% и 700×10^6 кл/мкл, CD25⁺ 12,5%, CD95⁺ 56%, IL-4, IL-5 (10,3; 47,2)пкг/мл.

На основании клинико-лабораторного исследования установлены признаки активности ВЭБ и аденовируса, колонизации носоглотки золотистым стафилококком.

Проводимое лечение: дезлоратадин 5 мг 1 раз в сутки перорально 6 недель, курс поликомпонентной вакцины.

Ближайшие результаты лечения: полное купирование симптомов рецидива ХИК наблюдалось через 16 дней, снижение активности процесса через 20 дней от начала терапии с 4 до 1 балла.

Отдаленные результаты лечения: рецидивов ХИК не наблюдалось в течение срока наблюдения – 24 месяца.



Рисунок 4 Больной К., 26 лет.

Клинический случай №2.

Больной Ш. 29 лет (рисунок 5)

Диагноз: хроническая идиопатическая крапивница, легкое течение.

Семейный анамнез по аллергическим заболеваниям не отягощен.

Анамнез заболевания: около 6 месяцев назад на коже туловища и конечностей начали появляться слегка зудящие высыпания красного цвета, диаметром до 15 см, округлой и продолговатой формы, проходящие в течение 7-15 часов и бесследно исчезающие. Триггерными факторами для обострения кожного процесса чаще служили явления ОРВИ, обострение хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов.

Проводимая терапия антигистаминными препаратами (супрастин, тавегил) приводило к клиническому улучшению, однако на фоне прекращения приема препаратов – симптомы возвращали вновь. Процесс рецидивирует 2-3 раза в месяц.

Status localis: кожный процесс носит ограниченный характер, представлен единичными уртикарными высыпаниями (до 10) красного цвета, склонных к слиянию, с фигурными контурами, величиной от 2 до 15 см.

При физикальном осмотре слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Дыхание свободное, при аускультации везикулярное, хрипов нет.

Лабораторные исследования: в гемограмме моноциты – 13%; уровень IgE 110 кЕ/мл. Антител к лямблиям, трихинеллам, токсокарам, описторхозу, эхинококку не выявлено. В кале не выявлялись я/глист, энтеробиоз, цисты лямблий. Маркеры гепатитов В, С не выявлялись.

Посевы со слизистых (носа, зева) – *K.pneumonia* ≥ 1200 КОЕ/дм², ПЦР – ВГЧ-6, ВПГ-1 более 3×10^5 копий/мл. Посев мочи - без патологической флоры.

Исключен аутоиммунный механизм уртикарной сыпи: титр АСЛО 1:200, антител к ДНК, к ТПО не определялись, ревмофактор, LE- клетки, АНФ - отрицательно.

Иммунограмма: CD3⁺ 41%, CD4⁺ 32%, CD25⁺ 16%, CD95⁺ 52%, IL-4, IL-5 (13,8; 35,6) пкг/мл.

На основании клинико-лабораторного исследования выявлены ХВЗ ЛОР органов, частые ОРВИ.

Проводимое лечение: цетиризин 10 мг 1 раз в сутки перорально в течение 5 недель, курс поликомпонентной вакцины.

Ближайшие результаты лечения: полное купирование симптомов рецидива ХИК через 19 дней.

Отдаленные результаты лечения: рецидивов ХИК не наблюдалось в течение срока наблюдения – 24 месяца.



Рисунок 5 - Больной Ш., 29 лет.

Клинический случай №3.

Больная Г. 40 лет (рисунок 6, рисунок 7).

Диагноз: хроническая идиопатическая крапивница, персистирующее течение, средняя степень активности

Семейный анамнез по аллергическим заболеваниям: у отца аллергический

Анамнез заболевания: около 8 месяцев назад на коже туловища и конечностей начали появляться слегка зудящие высыпания красного цвета, диаметром до 2 см, проходящие в течение 15-20 часов и бесследно исчезающие. Триггерными факторами для обострения кожного процесса чаще служили явления ОРВИ.

Проводимая терапия антигистаминными препаратами (супрастин, тавегил) приводило к клиническому улучшению в комбинации с системными глюкокортикостероидами внутривенно, в течение 3-5 дней. Зуд практически отсутствует.

Status localis: кожный процесс носит распространенный характер, представлен множественными уртикарными высыпаниями (до 50) красного и розового цвета, склонных к слиянию, диаметром до 15 см.

Лабораторные исследования: в гемограмме моноциты – 15%; уровень IgE 130 кЕ/мл. Антител к лямблиям, трихинеллам, токсокарам, описторхозу, эхинококку не выявлено. В кале не выявлялись я/глист, энтеробиоз, цисты лямблий. Маркеры гепатитов В, С не выявлялись.

Посевы со слизистых (носа, зева) – *S. aureus* ≥ 1200 КОЕ/дм², ПЦР – ВГЧ-6, ВЭБ. Посев мочи - без патологической флоры.

Исключен аутоиммунный механизм уртикарной сыпи: антител к ДНК, к ТПО не определялись, ревмофактор, LE- клетки, АНФ - отрицательно. Иммунограмма: CD3⁺ 51%, CD4⁺ 29%, CD25⁺ 14%, CD95⁺ 59%, IL-4, IL-5 (16,7; 41,5) пкг/мл.

На основании клинико-лабораторного исследования выявлены частые ОРВИ, признаки активности ВГЧ-6 и ВЭБ, колонизация носоглотки *S. aureus*.

Проводимое лечение: фексофенадин 180 мг 1 раз в сутки 3 недели, курс поликомпонентной вакцины.

Ближайшие результаты лечения: полное купирование симптомов рецидива ХИК наблюдалось через 11 дней.

Отдаленные результаты лечения: рецидивов ХИК не наблюдалось в течение срока наблюдения – 24 месяца.



Рисунок 6 – Больная Г., 40 лет.
Диагноз: Крапивница хроническая идиопатическая.



Рисунок 7 - Больная Г., 40 лет.
Диагноз: Крапивница хроническая идиопатическая.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре аллергодерматозов крапивница является одной из наиболее распространенных нозологических форм. Данное заболевание находится в сфере интересов врачей различных специальностей: педиатров, аллергологов, дерматологов, инфекционистов, ревматологов. При формировании хронических форм крапивниц не всегда удается уточнить этиопатогенез, и тем более определить роль инфекционных агентов. Поиск этиологических факторов представляет основную трудность и в большинстве случаев (70-90%) причина хронической крапивницы остается невыясненной [102,121,218].

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

В исследовании представлены данные комплексной оценки показателей иммунитета у больных ХИК. Наличие сопутствующей бактериальной инфекцией сопровождалось гиперэкспрессией TLR2,4; при ХИК, ассоциированной с признаками активности вирусов, выявлены высокие уровни экспрессии TLR3,9; при смешанной вирусно-бактериальной патологии отмечена легкая степень активности процесса и существенное снижение экспрессии TLR3. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями экспрессии TLR2 и TLR4. В исследовании показан высокий клинический эффект комбинированного метода терапии с использованием иммуномодулятора бактериального происхождения вакцины поликомпонентной, что выражалось в

снижении числа рецидивов, степени активности крапивницы и обеспечению длительной клинической ремиссии. Комбинированная терапия способствовала также достоверному снижению частоты выявления инфекционных агентов у больных ХИК. Комбинированный метод терапии вызвал коррекцию нарушений в системе иммунитета в виде повышения экспрессии TLRs на клетках крови, содержания исходно сниженных лимфоцитов, снижения продукции цитокинов IL-1 β , IL-4 и IL-5 и повышение уровня IFN- γ в сыворотке крови больных ХИК.

ВЫВОДЫ

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

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

3. Для ХИК, сопровождающейся сопутствующей бактериальной инфекцией, характерна гиперэкспрессия TLR2 и TLR4; при наличии признаков активности вирусов отмечены высокие уровни экспрессии TLR3, TLR9. Выявлены особенности иммунологического статуса при ХИК: повышенная продукция IL-1 β ; снижение содержания лимфоцитов с маркерами CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+ и CD45+CD3+CD8+ на фоне повышения экспрессии маркера ранней активации

лимфоцитов (CD25+) и индукторного фактора апоптоза CD95+ на лимфоцитах; дисбаланс в системе Th1/Th2 – лимфоцитов в сторону повышения функциональной активности Th2-лимфоцитов, проявляющейся в повышении IL-4 и IL-5. Выявлена прямая корреляционная зависимость между длительностью заболевания и уровнями экспрессии TLR2 и TLR4 у больных ХИК ($r=0,613$, $r=0,591$), ($p<0,05$). Применение комбинированного метода терапии с использованием вакцины поликомпонентной вызывает коррекцию нарушений в системе иммунитета: повышение экспрессии TLR2, TLR4, TLR3, TLR9 на клетках крови; повышение содержания лимфоцитов CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+ и CD45+CD3+CD8+ и CD45+CD3-CD16/56+; снижение CD95+; снижение продукции IL-1 β , IL-4 и IL-5; повышение уровня IFN- γ в сыворотке крови больных ХИК.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛР - антагонисты лейкотриеновых рецепторов
- ВП – вакцина поликомпонентная
- ВПГ1 – вирус простого герпеса 1 типа
- ВПГ2 – вирус простого герпеса 2 типа
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ВГЧ 6 – вирус герпеса человека 6 типа
- ВГЧ 7 – вирус герпеса человека 6 типа
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КЛ – клетки Лангерганса
- ЛПС – липополисахарид
- МКАТ – моноклональные антитела
- МЛПК – мононуклеарные лейкоциты периферической крови
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- УГТ – урогенитальный тракт
- ФГА – фитогемагглютинин
- ФИ – фагоцитарный индекс
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ФСБР – фосфатно - солевой буферный раствор
- ФЧ – фагоцитарное число
- ХВЗ – хронические воспалительные заболевания
- ХАК – хроническая аутоиммунная крапивница
- ХИК – хроническая идиопатическая крапивница
- ХСК - хроническая спонтанная крапивница
- ЦИ – цитотоксический индекс
- СрG – олигодезоксинуклеотид цитозин-полигуанин
- CD – кластер дифференцировки

EA – ранний антиген

EBV – вирус Эпштейна-Барр

EBNA – ядерный антиген

FITC – ФИТЦ – флюоресцеинизотиоцианат

HHV – вирус герпеса человека

HHV-6 – вирус герпеса человека 6 типа

HLA – (human leucocyte antigen), антиген гистосовместимости человека

HSV – вирус простого герпеса

IFN – интерферон

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

MHC – (major histocompatibility complex) главный комплекс гистосовместимости

NK – естественные киллеры

PAMP – (pathogen associated molecular pattern) – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (структуры)

PRR – (pattern recognition receptor) паттерн-распознающие рецепторы

R – рецептор

TCR – T-клеточный рецептор

Th1/Th2 – T-хелперы I и II порядка

TLR – (toll like receptor) toll-подобный рецептор

TNF – (tumor necrosis factor) фактор некроза опухоли

VCA – капсидный антиген

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – Москва : Издательство Панфилова, 2014. – 343 с. – ISBN 978-5-91839-043-6. – Текст : непосредственный¹.
2. Аллергология и иммунология: национальное руководство /Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, (Москва [Нахимовский проспект,49] : ЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2016).- (Серия "Национальные руководства") (Национальный проект "Здоровье"). – Текст : непосредственный¹.
3. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противоифекционный / Н. К. Ахматова, М. В. Киселевский. – Москва : Издательский дом "Практическая медицина", 2008. – 255 с. – ISBN 978-5-98811-111-5.
4. Ахматова, Н. К. Молекулярные и клеточные механизмы действия иммуномодуляторов микробного происхождения на функциональную активность эффекторов врожденного иммунитета : специальность 14.01.00 "Клиническая медицина" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ахматова Нэлли Кимовна; ГУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток РАМН». – Москва, 2006. – 226 с..
5. Баранов, А.А. Детская аллергология. Руководство для врачей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 688 с.: ил.; ISBN 5-9704-0173-0. – Текст : непосредственный¹.
6. Бурьгина, Е. В. Клинико-иммунологическая характеристика и методы диагностики аутоиммунной формы хронической крапивницы : специальность 3.1.23 «Дерматовенерология», 3.2.7 «Иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бурьгина Екатерина Васильевна; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. – 2023. – 127 с.

7. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / В. А. Аксенова, Л. П. Алексеев, М. М. Аветисян [и др.]. – Москва : "ГЭОТАР-Медиа", 2011. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-2052-2. – Текст : непосредственный¹.
8. Вершинин, А. Е. Видовой состав микрофлоры и перспективы вакцинотерапии при хроническом простатите : специальность 03.02.03 "Микробиология" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Вершинин Андрей Евгеньевич; ГУ "Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии РАМН". – Москва, 2008. – 100 с.
9. Влияние инфекционных агентов на развитие и течение хронической идиопатической крапивницы / А. И. Головинов, В. В. Гладько, Е. В. Сорокина, Г. Л. Белякова // Врач. – 2024. – Т. 35, № 7. – С. 64-68. – DOI 10.29296/25877305-2024-07-11.
10. Гладько, О. В. Оптимизация терапии рецидивирующего генитального герпеса : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гладько Олег Викторович; Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия". – Санкт-Петербург, 2003. – 148 с.
11. Горячкина, Л.А. Клиническая эффективность Семпрекса у больных хронической крапивницей / Л.А. Горячкина, Н.М. Ненашева, Е.Ю. Борзова // Русский медицинский журнал. - 2003.- Т. 11. - №5. - С.318-322.
12. Груздева, М. С. Распределение специфичностей гена DRB1 у больных хронической идиопатической крапивницей: специальность 14.00.36 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Груздева Мария Сергеевна; ГНЦ "Институт иммунологии". – Москва, 2007. – 94 с.
13. Гусейнова, З.К. Комплексный метод лечения простого рецидивирующего генитального герпеса с применением поликомпонентной вакцины ВП-4: специальность 14.00.36 «Кожные и венерические болезни» : автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук // Гусейнова Земфира Курбанисмаиловна; Дагестанская государственная медицинская академия. – Москва, 2000. – 26 с.

14. Дворянкова, Е. В. К вопросу о хронической крапивнице / Е. В. Дворянкова, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 413-418. – DOI 10.17116/klinderma202019031413.

15. Денисова, А. Р. Возможности оптимизации диагностики и совершенствования маршрутизации детей и подростков с крапивницей с использованием современных информационно-аналитических систем / А. Р. Денисова, Н. А. Геппе // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 6. – С. 144-151.

16. Заболеваемость крапивницей у военнослужащих и подходы к терапии / А. И. Головинов, Г. Л. Белякова, В. В. Гладько, Г. Н. Тарасенко // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 52-55.

17. Значение нейрогенного воспаления и зуда в патогенезе хронической спонтанной крапивницы (обзор литературы) / А. И. Головинов, В. В. Гладько, Г. Л. Белякова [и др.] // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 24-27.

18. Иммуновак-ВП-4 в профилактике острых респираторных заболеваний в детских организованных коллективах / Н. Б. Егорова, Е. А. Курбатова, И. М. Грубер, И. Б. Семенова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 35-40.

19. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл; Пер. с англ.— М. : Мир, 2000. — 582 с.— ISBN 5-03-003305-X.

20. Иммунотерапия поликомпонентной вакциной в пульмонологической практике / А.Г. Чучалин, Г.Л. Осипова, Н.Б. Егорова [и др.] //Пульмонология. – 1991. – №. 4. – С. 14-20.

21. Использование поливалентного бактериального лизата в комплексной терапии хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина, Н. Ахматова,

- И. В. Бишева, О. А. Свитич // Медицинский вестник МВД. – 2022. – Т. 117, № 2(117). – С. 68-72. – DOI 10.52341/20738080_2022_117_2_68.
22. Калугина, В. Г. Эффективность различных подходов к терапии пациентов детского возраста с хронической спонтанной крапивницей: специальность 3.2.7 «Иммунология», 3.1.21 «Педиатрия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Калугина Вера Геннадьевна; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика БВ Петровского». – Москва. – 2022. – 133 с.
23. Карельская, И. А. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных с хронической крапивницей и бронхиальной астмой / И. А. Карельская, В. К. Игнатъев // Клиническая медицина. – 2005. – Т. 83, № 3. – С. 54-57.
24. Колхир, П. В. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы / П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова // Лечащий врач. – 2014. – № 4. – С. 25.
25. Колхир, П. В. Крапивница и ангиоотек / П. В. Колхир ; – Москва : Практическая медицина, 2012. – 363 с. – ISBN 978-5-98811-225-9. – Текст : непосредственный¹.
26. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания / А.Г. Чучалин, Г.Л. Осипова, Н.Б. Егорова [и др.] //Пульмонология. – 1995. – №. 2. – С. 55-61.
27. Крапивница: L50, L50.0, L50.1, L50.2, L50.3, L50.4, L50.5, L50.6, L50.8, L50.9, T78.3: клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация "Российское общество дерматовенерологов и косметологов", Союз педиатров России. – Москва, 2023. – 97 с. – Текст : электронный / Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ : [сайт]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/264_2 (дата обращения: 10.03.2024).

28. Лизогуб, Н. В. Бронхиальная астма: нарушения продукции интерферонов и пути их коррекции: специальность 14.00.43 «Пульмонология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лизогуб Наталья Васильевна; ФГУ "Научно-исследовательский институт пульмонологии". – Москва, 2008. – 123 с.
29. Лыкина, Т. А. Комплексная оценка эффективности методов иммунотерапии у больных с различными формами крапивницы: специальность 14.00.36 «Аллергология и иммунология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лыкина Татьяна Анатольевна; ГОУВПО "Курский государственный медицинский университет". – Курск, 2005. – 103 с.
30. Мерц, Е. С. Оптимизация лечения больных хронической крапивницей с учетом метаболизма биополимеров соединительной ткани и печеночных дисфункций : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мерц Елена Сергеевна; ГОУВПО "Ижевская государственная медицинская академия". – Москва, 2006. – 115 с.
31. Олисова, О. Ю. Омализумаб в терапии различных форм хронической крапивницы / О. Ю. Олисова, Д. М. Скандер // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 243-250.
32. Особенности цитокинового профиля у больных различными клиническими формами эритем и динамика в ходе иммунотерапии / Е. В. Сорокина, В. Г. Хоменков, Э. А. Ахматов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 4(16). – С. 391-402.
33. Поиск биомаркеров для диагностики и предикции хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина, А. И. Головинов, В. Н. Столпникова, О. А. Свитич // Медицинский вестник МВД. – 2024. – Т. 131, № 4(131). – С. 62-65.
34. Применение поливалентного бактериального лизата в комплексной терапии хронической крапивницы / Е. В. Сорокина, Н. Г. Сивакова, Э. А. Ахматова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 5. – С. 34-39. – DOI 10.36233/0372-9311-2019-5-34-39.

35. Применение рибосомальной вакцины (Рибомунил) в профилактике респираторных заболеваний у детей / И. К. Волков, Н. А. Геппе, Е. В. Фролкова, М. Д. Шахназарова // Фарматека. – 2014. – № 3(276). – С. 66-71.
36. Психогенная пурпура: клиническое наблюдение / А. Б. Смулевич, Д. В. Романов, А. Н. Львов [и др.] // Психические расстройства в общей медицине. – 2019. – № 1. – С. 22-28.
37. Русский медицинский журнал: Независимое издание для практикующих врачей / ИД "Волга": ЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2013. – Т. 11. – № 5.
38. Симбирцев, А. С. Толл-белки: специфические рецепторы не-специфического иммунитета / А. С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 368-376.
39. Современные подходы к ведению пациентов с крапивницей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Ильина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2023. – Т. 20, № 5. – С. 454-477. – DOI 10.15690/pf.v20i5.2629.
40. Соловей, Т. Н. Патогенетическая характеристика клинических форм хронической крапивницы, обоснование дифференцированной тактики диагностики и лечения у детей : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соловей Татьяна Николаевна; ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии". – Москва, 2008. – 162 с.
41. Сорокина, Е. В. Бактериальные вакцины в терапии хронической пиодермии : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сорокина Екатерина Вячеславовна; Государственный институт усовершенствования врачей. – Москва, 2006. – 169 с.
42. Сорокина, Е. В. Динамика экспрессии Толл-подобных рецепторов у больных хронической спонтанной крапивницей в ходе проведения терапии / Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 2. – С. 70-79.
43. Сорокина, Е. В. Клинико-иммунологические особенности эритем, иммунологические маркеры как основа для оптимизации диагностики и терапии:

специальность 14.01.10 " Кожные и венерические болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сорокина Екатерина Вячеславовна; ФГБОУ ВО "Московский государственный университет пищевых производств". – Москва. – 2015. – 309 с.

44. Сорокина, Е. В. Этиопатогенетическое обоснование применения иммуномодуляторов в терапии хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 4(15). – С. 376-383.

45. Сорокина, Е. В. Поиск биомаркеров для диагностики и предикции хронической спонтанной крапивницы / Е. В. Сорокина., А. И. Головинов, В. Н. Столпникова. –Текст: непосредственный // 14 Всероссийский Форум Национального альянса дерматовенерологов и косметологов с международным участием «Дерматовенерология и косметология: Синтез Науки и Практики», Москва, 15-16 октября 2024. – Москва: Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», 2024. – С. 20-21.

46. Сорокина, Е. В. Особенности экспрессии TLRs у больных хронической спонтанной крапивницей / Е. В. Сорокина, А. И. Головинов. –Текст: непосредственный // XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов, Москва, 7-10 сентября 2021 года. – Москва. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2021. – С.6-7.

47. Терапевтические вакцины / Б. Ф. Семенов, Н. Б. Егорова, И. Б. Семенова, Е. А. Курбатова // Российские медицинские вести. – 2000. – Т. 5, № 3. – С. 26-32.

48. Феденко, Е. С. Крапивница - актуальная проблема клинической аллергологии / Е. С. Феденко // Аллергология. – 2002. – № 4. – С. 31-35.

49. Хаитов, Р. М. Иммунология / Хаитов Р. М. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 320 с. - ISBN 978-5-9704-1222-0.

50. Хаитов, Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин //Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – Т. 1. – С. 9-16.

51. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник для вузов / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович . – Москва : Медицина, 2000 . – 432 с. – ISBN 5-225-04543-X : 20827.00. – Текст : непосредственный¹.
52. Эффекторы врожденного иммунитета в патогенезе и дифференциальной диагностике эритем / Е. В. Сорокина, Н. К. Ахматова, С. А. Сходова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 24-32. – DOI 10.17116/klinderma201716224-32.
53. A case of progesterone-induced anaphylaxis, cyclic urticaria/angioedema, and autoimmune dermatitis / I.L. Bernstein, D.I. Bernstein, Z.L. Lummus [et al.] // Journal of Women's Health. – 2011. – Vol. 20. – №. 4. – P. 643-648.
54. A double-blind, placebo-controlled oral challenge study with lyophilized larvae and antigen of the fish parasite, *Anisakis simplex* / J. Sastre, M. Lluch-Bernal, S. Quirce [et al.] // Allergy. – 2000. - Vol. 55. – P. 560–564.
55. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study / P. Mortureux, C. Leaute-Labreze, V. Legrain-Lifermann [et al.] // Archives of Dermatology. – 1998. - Vol.134. – P.319–323
56. An IL-4/21 Inverted Cytokine Receptor Improving CAR-T Cell Potency in Immunosuppressive Solid-Tumor Microenvironment / Y. Wang, H. Jiang, H. Luo [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol.10. – Art.1691.
57. An update on human Th1 and Th2 cells / S. Romagnani, O. Parronchi, M.M. Delios [et al.] // International archives of allergy and immunology. – 1997. – Vol. 113. – №. 1-3. – P. 153-156.
58. *Anisakis simplex* as a risk factor for relapsing acute urticaria: a case-control study / H. Falcao, N. Lunet, E. Neves [et al.] // Journal of Epidemiology & Community Health. – 2008. – Vol. 62. – №. 7. – P. 634-637.
59. *Anisakis simplex*: sensitization and clinical allergy / J. Rivera, A. Claudia Daschner [et al.] // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 5. – №. 3. – P. 281-285.

60. Antigenic mimicry between *Helicobacter pylori* and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis / R. Negrini, A. Savio, C. Poiesi [et al.] // *Gastroenterology*. – 1996. - Vol. 111. – P.665.
61. Anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study / D. Alvarado, M. Maurer, R. Gedrich [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77. – №. 8. – P. 2393-2403.
62. Arkwright, P. D. Anti-CD20 or anti-IgE therapy for severe chronic autoimmune urticaria / P. D. Arkwright // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – №. 2. – P. 510-511.
63. Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria: a meta-analysis / H. Gu, L. Lin, M. Gu [et al.] // *Gastroenterology research and practice*. – 2015. – Vol. 2015. – №. 1. – P. 1-9.
64. Association between Micronutrient Levels and Chronic Spontaneous Urticaria / Cheng-Han Wu, E. Eren, M. RogerArden-Jones [et al.] // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015. – №. 1. – P. 926167.
65. Association of acute urticaria with *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children / C.C. Wu, H.C. Kuo, H.R. Yu [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2009. – Vol. 103. – №. 2. – P. 134-139.
66. Association of specific IgE to staphylococcal superantigens with the phenotype of chronic urticaria / Y.M. Ye, G.Y. Hur, H.J. Park [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2008. – Vol. 23. – №. 5. – P. 845-851.
67. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders / C.B. Cho, S.A. Stutes, M.L. Altrich [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2013. – Vol. 110. – №. 1. –P. 29-33.
68. Autoimmune progesterone urticaria / C. Vasconcelos, P. Xavier, A.P. Vieira [et al.] // *Gynecological endocrinology*. – 2000. – Vol. 14. – №. 4. – P. 245-247.
69. Babu, K. S. T. Role of tumor necrosis factor alpha in asthma / K. S. Babu, D. E. Davies, S. Holgate // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2004. – Vol. 24. – №. 4. – P. 583-597.

70. Bakos, N. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. / N. Bakos, M. Hillander // *Int J Dermatol.* – 2003. - Vol. 42. - P. 613–615.
71. Bansal, C. J. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria / C. J. Bansal, A. S. Bansal // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* – 2019. – Vol. 15. – №. 1. – P. 56.
72. Barber, H.W. Chronic urticaria and angioneurotic edema due to bacterial sensitization / H.W. Barber // *British Journal of Dermatology.* – 1923. – Vol.35. – №.6. – P. 209–218.
73. Basophil Markers for Identification and Activation in the Indirect Basophil Activation Test by Flow Cytometry for Diagnosis of Autoimmune Urticaria / Z. Kim, B. S. Choi, J. K. Kim [et al.] // *Annals of Laboratory Medicine.* – 2016. – Vol. 36. – №. 1. – P. 28-35.
74. Beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication in dermatologic diseases. / A. Shiotani, K. Okada, K. Yanaoka [et al.] // *Helicobacter.* – 2001. - Vol. 6. – P.60–65.
75. Bergstrom, K. G. Chronic urticaria: omalizumab and review of therapeutic options / K. G Bergstrom // *Journal of Drugs in Dermatology: JDD.* – 2013. – Vol. 12. – №. 6. – P. 715-716.
76. Bessler, W. G. The bacterial extract OM-85 BV protects mice against influenza and *Salmonella* infection / W. G. Bessler, U. vor dem Esche, N. Masihi // *International immunopharmacology.* – 2010. – Vol. 10. – №. 9. – P. 1086-1090.
77. Biologic drugs in chronic spontaneous urticaria / A. Licari, S. Manti, S. Leonardi [et al.] // *Acta Biomedica.* — 2021. — Vol. 92, № 7. — Article e2021527. — doi:10.23750/abm.v92iS7.12415
78. Blasi, F. Strategic targets of essential host-pathogen interactions / F. Blasi, P. Tarsia, S. Aliberti // *Respiration.* – 2005. – Vol. 72. – №. 1. – P. 9-25.
79. Blumental, M.N. Immunogenetic of specific immune responses to allergens in twins and families / M.N. Blumental, S. Borini // *Genetic allergy.* Minneapolis University of Minnesota-Press. – 1990. - P. 20-31.
80. Boonpiyathad, T. Hydroxychloroquine in the treatment of anti-histamine refractory chronic spontaneous urticaria, randomized single-blinded placebo-controlled trial and an

- open label comparison study / T. Boonpiyathad, A. Sangasapaviliya // *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol.49. – №.5. – P. 220–224.
81. Borichi-Mazi, R. Cutaneous responses to substance P and calcitonin gene-related peptide in chronic urticaria: the effect of cetirizine and dimethindene / R. Borichi-Mazi, S. Kouridakis, K. Kontou-Fili // *Allergy.* - 1999 - Vol.54. - №1. - P. 46-56.
82. Bracken, S. J. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria / S. J. Bracken, S. Abraham, A. S. MacLeod // *Frontiers in immunology.* – 2019. –Vol. 10. – P. 627.
83. Btk supports autoreactive B cell development and protects against apoptosis but is expendable for antigen presentation / L.E. Nyhoff, A.S. Griffith, E.S. Clark [et al.] // *Journal of Immunology*– 2021. - Vol. 207. - №12. – P.2922–32.
84. Buckley, R.H. Serum immunoglobulins. Abnormalities associated with chronic urticaria in children / R.H. Buckley, S.C. Dees // *Journal of Allergy.* – 1967. – Vol. 40. – №. 5. – P. 294-303.
85. Buss, Y.A. Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients / Y.A. Buss, U.C. Garrelfs, M. Sticherling // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* – 2007. - Vol.5. - P.22–27.
86. Chakravarty, S.D. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies / S.D. Chakravarty, A.F. Yee, S.A. Paget // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2011. – Vol. 128. – №. 6. – P. 1354-1355.
87. Chalamidas, S.L. Aquagenic urticaria / S.L. Chalamidas, C.R. // *Charles.* – 1971. - Vol. 104. – P. 41-46.
88. Chronic urticaria associated with dental infection / T. Sonoda, T. Anan, K. Ono [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2001. – Vol. 145. – №. 3. – P. 516-518.
89. Chronic urticaria in childhood / D. Wiczorek, U. Raap, T. Liekenbrocker [et al.] // *Hautarzt.* – 2004. – Vol. 55. – P. 357–360.

90. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? / A. Tedeschi, L. Airaghi, M. Lorini [et al.] // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2003. – Vol. 4. – №. 5. – P. 297-305.
91. Circulating soluble LIGHT/TNFSF14 is increased and associated with IL-8 concentration in chronic spontaneous urticaria / A. Kasperska-Zajac, A. Damasiewicz-Bodzek, R. Grzanka [et al.] // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 32. – P. 2058738418784431.
92. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients / H.M. Doeglas, W.J. Rijnten, F.P. Schröder [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 1986. – Vol. 114. – №. 3. – P. 311-318.
93. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review / P. Kolkhir, M. Metz, S. Altrichter [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol.72. – №10. – P. 1440–1460/
94. Correlation between chronic idiopathic idiopathic urticaria and infection due to *H. pylori* / J. E. G. Morales, V.L. Leal, N.J. Castillo Salazar [et al.] // *Revista alergía Mexico*. – 2005. - Vol. 52. – P.179–182.
95. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes / I. Nomura, E. Goleva, M.D. Howell [et al.] // *Journal of Immunology*– 2003. -Vol. 171. – P.3262–3269.
96. Definition, classification and routine diagnosis of urticaria- a consensus report / T. Zuberbier, M.W. Greaves, L. Juhlm [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 2001. – Vol. 6. – №. 2. – P. 123-127.
97. Doshi, D. R. Experience with cyclosporine in children with chronic idiopathic urticaria / D.R. Doshi, M.M. Weinberger // *Pediatric dermatology*. – 2009. – Vol. 26. – №. 4. – P. 409-413.
98. Dupilumab in patients with chronic spontaneous urticaria (LIBERTY-CSU CUPID): Two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials / M. Maurer, T.B. Casale, S.S. Saini [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 154. - №.1. – P. 184-194. doi: 10.1016/j.jaci.2024.01.028

99. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria / T. Zuberbier, R. Asero, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. – 2009. - Vol. 64. – P.1427–1443.
100. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: management of urticaria / T. Zuberbier, C. Bindslev-Jensen, W. Canonica [et al.] // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61. – №3. – P. 321-331.
101. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of Japanese patients with chronic idiopathic urticaria / S. Fukuda, T. Shimoyama, N. Umegaki [et al.] // *Journal of gastroenterology*. – 2004. – Vol. 39. – №. 9. – P. 827-830.
102. Effects of multiple dose treatment with an anti-KIT antibody, CDX-0159, in chronic spontaneous urticaria [abstract 100097] / J. Bernstein, A. Metz, J. Anderson [et al.] // *EAACI Congress*. – 2022.
103. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses / G.M. Gauvreau, J.P. Arm, L.P. Boulet [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138. – №. 4. – P. 1051-1059.
104. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase / M. Maurer, S. Altrichter, T. Bieber [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. - Vol. 128. – P.202–209.
105. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria / A.B. Goldsobel, A.S. Rohr, S.C. Siegel [et al.] // *Journal of allergy and clinical immunology*. – 1986. – Vol. 78. – №. 5. – P. 867-873.
106. Eggel, A. Therapeutic monoclonal antibodies in allergy: Targeting IgE, cytokine, and alarmin pathways / A. Eggel, L.F. Pennington, T.S. Jardetzky // *Immunological Reviews*. –2024. -Vol.328. - №1. – P. 387-411.
107. Ehlers, S. Ehlers, S. Shaping adaptive immunity against pathogens: the contribution of innate immune responses / S. Ehlers, S. Bulfone-Paus // *Novel Vaccination Strategies*. – 2004. – P. 17-50.
108. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ('idiopathic')

urticaria / A.B. Kay, P. Clark, M. Maurer [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 172. – №. 5. – P. 1294-1302.

109. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin / A.B. Kay, S. Ying, E. Ardelean [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 171. – №. 3. – P. 505-511.

110. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test / E. Magen, J. Mishal, M. Schlesinger [et al.] // *Helicobacter*. – 2007. - Vol. 12. – P. 567–571.

111. Ercolini, A. M. The role of infections in autoimmune disease / A. M. Ercolini, S. D. Miller // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2009. – Vol. 155, №. 1. – P.1-15.

112. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer / C. Xue, Q. Yao, X. Gu [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. –2023. - Vol.8. - №1. – P. 204.

113. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria / A. Bauer, H. Dickel, T. Jakob [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2021. – Vol. 30. – №. 2. – P. 64-75.

114. Fc receptors on human mast cells / C. Tkaczuk, Dean D. Metcalfe [et al.] // *Allergy and Clinical Immunology International*. – 2002. – Vol. 14. – №.3. – P.109– 116.

115. Fineman, S. M. Urticaria and angioedema / S. M Fineman // *Manual of Allergy and Immunology*. – 1988. – P. 214-24.

116. Folci, M. Comprehensive approach to urticaria: from clinical presentation to modern biological treatments through pathogenesis / M. Folci, G. Ramponi, E. A. Brunetta // *Cham : Springer International Publishing*, 2021. – Vol. 111-137.

117. Foreman, J. C. Neuropeptides and the pathogenesis of allergy / J. C. Foreman // *Allergy*. – 1987. – Vol. 42. – №. 1. – P. 1-11.

118. Foreman, J. C. Substance P and calcitonin gene-related peptide: effects on mast cells and in human skin // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 1987. – Vol. 82. – №. 3-4. – P. 366-371.

119. Francés, L. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria / L. Francés, M. Leiva-Salinas, J. F. Silvestre // *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. – 2014. – Vol. 105. – №. 1. – P. 45-52.
120. Friedman, A. Practical approach to diagnosing and managing chronic spontaneous urticaria / A. Friedman, S. G. Kwatra, G. A. Yosipovitch // *Dermatology and therapy*. – 2024. – Vol. 14. – №. 6. – P. 1371-1387. doi:10.1007/s13555-024-01173-5
121. Fromer, L. Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms / L. Fromer // *Southern medical journal*. – 2008. – Vol. 101. – №. 2. – P. 186-192.
122. Garafalo, J. Histamine release and therapy of severe dermatographism / J. Garafalo, A. Kaplan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1981. – Vol. 68. – №. 2. – P. 103-105.
123. Goodwin-Tomkinson, J. Aetiology of urticaria / J. Goodwin-Tomkinson // *British Journal of Dermatology*. – 1926. - Vol. 38. – P.431–43.
124. Grattan, C.E. Chronic urticaria / C.E. Grattan, R.A. Sabroe // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2002. – P. 643-657.
125. Greaves, M.W. Chronic urticaria in childhood // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – №4. – P.309-320.
126. Harris, A. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology / A. Harris, F.J. Twarog, R.S. Geha // *Annals of Allergy*. – 1983. – Vol. 51. – №. 2 Pt 1. – P. 161-165.
127. Hellgren, L. Acute and chronic urticaria. A statistical investigation on clinical and laboratory data in 1.204 patients and matched healthy controls / L. Hellgren, K. Hersle // *Acta Allergol*. – 1964. – Vol. 19. – №. 5. – P. 406-420.
128. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria / K. Krause, C.E. Grattan, C. Bindslev-Jensen [et al.] // *Allergy*. - 2012. - Vol.67. - №12. – P.1465-1474.
129. Howard, C. R. Hepatitis C virus: clades and properties / C. R. Howard // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2002. – Vol. 17. – P. 468-470.

130. Identification of a committed precursor for the mast cell lineage / H.R. Rodewald, M. Dessing, A.M. Dvarak [et al.] // *Science*. – 1996. – Vol. 271. – №. 5250. – P. 818-822.
131. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / I. J. Ansotegui, G. Melioli, G. W. Canonica [et al.] // *World allergy organization journal*. – 2020. – Vol. 13. – №. 2. – P. 100080.
132. IgE-Mediated Mast Cell Activation Induces / L. C. M. I. Vivo, D.M. Jawdat, E.J. Albert [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 173. – P. 5275-5282.
133. IL-33 potentiates histaminergic itch / A.M. Trier, A.M. Ver Heul, A. Fredman [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 153. – №3. – P. 852-859.
134. Impaired IFN- α secretion by plasmacytoid dendritic cells induced by TLR9 activation in chronic idiopathic urticaria / E. Futata, M. Azor, J Dos Santos [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 164. – №. 6. – P. 1271-1279.
135. In chronic spontaneous urticaria, IgE against staphylococcal enterotoxins is common and functional / S. Altrichter, T. Hawro, M. Liedtke [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – №7. – P. 1497-1504.
136. Interleukin-31 and Chronic Pruritus of Unknown Origin / K. Salao, K. Sawanyawisuth, K. Winaikosol [et al.] // *Biomarker Insights*. – 2020. – Vol. 8. – №5. – Art. 1177271920940712.
137. Is *Anisakis simplex* responsible for chronic urticaria? / M.P. Lopez-Saez, J.M. Zubeldia, M. Caloto [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2003. – Vol. 24. – P. 339–345.
138. James, C. Current and future therapies for the treatment of histamine-induced angioedema / C. James, J.A. Bernstein // *Expert Opin Pharmacother*. – 2017. – Vol. 18. – P. 665. – 253-262.
139. Johal, K. J. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria / K. J. Johal, S. S. Saini // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2020. – Vol. 125. – №. 4. – P. 380-387.

140. Kaplan, A. P. Diagnosis and treatment of chronic spontaneous urticaria / A. P. Kaplan // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – №. 7. – P. 1830–1832.
141. Kayiran, M.A. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care / M.A. Kayiran, N. Akdeniz // *Northern clinics of Istanbul*. – 2019. – Vol. 6. – №. 1. – P. 93.
142. Kessel, A. Low-dose cyclosporine is a good option for severe chronic urticaria / A. Kessel, E. Toubi // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 123. – №. 4. – P. 970.
143. Kinet, J-P. The high affinity IgE receptor (Fc8RI): From physiology to pathology / J-P. Kinet // *Annu Rev Immunol*. - 1999. - Vol.17. - P. 931-972.
144. Kontou, K. Clinical advantages of dual activity in urticaria / K. Kontou // *Allergy*. – 2000. – Vol. 55. – P.28-33.
145. Kozel, M.M. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options / M.M. Kozel, R.A.Sabroe // *Drugs*. – 2004. - Vol.64, №22. – P.2515-36.
146. Krishnamurthy, A. Pediatric angioedema / A. Krishnamurthy, S.M. Naguwa, M.E. Gershwin // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. — 2008. — Vol. 34. — P. 250–259.
147. Kulthanan, K. Acute urticaria: etiologies, clinical course and quality of life / K. Kulthanan, Y. Chiawsirikajorn, S. Jiamton // *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. — 2008. — Vol. 26. — P. 1–9.
148. Lee, J.K. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria / J.K. Lee, R.S. Simpson // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. — 2019. — Vol. 7. — P. 1659–1661.
149. Lopes, A. I. Helicobacter pylori infection - recent developments in diagnosis / A. I. Lopes, F. F. Vale, M. Oleastro // *World Journal of Gastroenterology*. -2014. - Vol.20. – P.9299–9313.
150. Low stimulated IL-4 secretion in PBMC from patients with chronic idiopathic urticaria / R. Confino-Cohen, A. Goldberg, D. Aharoni [et al.] // *Cytokine*. – 2004. – Vol. 27. – №. 2-3. – P. 74-80.

151. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria / E. Toubi, A. Blant, A. Kessel // *Allergy*. [et al.] – 1997. - Vol. 52. -№3. – P.312-316.
152. Low-dose dapsone in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study / N. Cassano, V. D'Argento, R. Filotico [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. – 2005. – Vol. 85. – №. 3. – P. 254-255.
153. Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity / M. Sauer, J. Scheffel, S. Frischbutter [et al.] // *Frontiers in Immunology*. –2021. -Vol.3. - №12. – P. 657211.
154. Management of chronic spontaneous urticaria: a worldwide perspective / P. Kolkhir, D. Pogorelov, R. Darlenski [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2018. – Vol. 11. – P. 14.
155. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline / C. Caffarelli, F. Paravati, M. El Hachem [et al.] // *Italian journal of pediatrics*. – 2019. – Vol. 45. – №. 1. – P. 101.
156. Mareri, A. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study / A. Mareri, S.P. Adler, G. Nigro // *PLoS One*. – 2013. - Vol. 27. - №8. – P.85378.
157. Marshall, J.S. Mast cells in innate immunity / J.S. Marshall, D.M. Jawdat // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 114. – P. 21-27.
158. Medzhitov, R. Innate immunity / R. Medzhitov, C. Biron // *Current Opinion in Immunology*. – 2003. – Vol. 15 (1). – P. 2-4.
159. Medzhitov, R. The Toll receptor family and microbial recognition / R. Medzhitov, C. Janeway Jr. // *Trends in Microbiology*. – 2000. –Vol. 6. – P. 452-456.
160. Metz, M. Rupatadine in Established Treatment Schemes Improves Chronic Spontaneous Urticaria Symptoms and Patients' Quality of Life: a Prospective, Non-interventional Trial / M. Metz, K. Weller, C. Neumeister. // *Dermatol Ther Heidelb*. – 2015. - Vol.5. - P. 217–230.
161. Michaelsson, G. Familial localized heat urticaria of delayed type / G. Michaelsson, A.M. Ros // *Archives of Dermatology*. -1971; - Vol.51. - №.4. – P.279-283.
162. Miescher, S.M. Molecular aspects of allergy / S.M. Miescher // *Molecular aspects of medicine*. – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 413.

163. Moolani, Y. Advances in Understanding and Managing Chronic Urticaria / Y. Moolani, C. Lynde, G. Sussman. // F1000Res. – 2016. – Vol.5. – P.177
164. Mustari, A.P. Biologicals in treatment of chronic urticaria: a narrative review / A.P. Mustari, A. Bishnoi, M.S. Kumaran // Indian Dermatol Online J. – 2023. – Vol.14. - №.1. – P. 9–20
165. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / G.A. Vena, N. Cassano, D. Colombo [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2006. – Vol. 55,№, 4. – P. 705-709.
166. Novartis AG. XOLAIR® (omalizumab) prescribing information. [Electronic resource]. – 2023. – URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/
167. NUCALA® (mepolizumab) EMA approval. [Electronic resource]. – 2021. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>.
168. O'Donnell, B.F. Urticaria: impact on quality of life and economic cost / B.F. O'Donnell // Immunology and Allergy Clinics. – 2014. - Vol.34. – P.89-104.
169. Odontogenic foci--possible etiology of urticaria? / A. Buchter, B. Kruse-Losler, U. Joos [et al.] // Mund Kiefer Gesichtschir. – 2003. - №7. - P. 335–338.
170. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. / M. Maurer, K. Rosen, H.J. Hsie [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – P.924–935.
171. Omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria patients symptomatic despite standard combination therapy / A. Kaplan, D. Ledford, M. Ashby [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2013. – Vol. 132. – P. 101-9.
172. On the Lipophilic Nature of Autoreactive IgE in Chronic Spontaneous Urticaria / E. Lakin, K. Church M., M. Maurer [et al.] // Theranostics. – 2019. - Vol.9. - №3. – P. 829–836.
173. Pharmacoeconomic Review Report: Benralizumab (Fasenra): (AstraZeneca Canada Inc., 2018) [Electronic resource]. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541600/> (дата обращения: 26.02.2024)

174. Physical urticaria: classification» and; diagnostic guidelines: an EAAGI position paper / K. Kontou-Fili, R. Borici-Mazi, L.J. Matjevic [et al.] // *Allergy* – 1997. - Vol. 52. - №5. – P.504-513.
175. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity / B.J. Appelmelk, I. Simoons-Smit, R. Negrini [et al.] // *Infection and immunity*. – 1996. – Vol. 64. – №. 6. – P. 2031-2040.
176. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – №. 2. – P. 423-432.
177. Prevalence of *Helicobacter pylori*-associated gastritis in chronic urticaria / B. Wedi, S. Wagner, T. Werfel [et al.] // *International archives of allergy and immunology*. – 1998. – Vol. 116. – №. 4. – P. 288-294
178. Prevalence of intestinal parasites among individuals with allergic skin diseases / A. Giacometti, O. Cirioni, L. Antonicelli [et al.] // *Journal of Parasitology*. – 2003. – Vol. 89. – №. 3. – P. 490-492.
179. Pseudballergic reactions in chronic urticaria are associated with altered gastroduodenall permeability / S. Buhner, I. Reese, F. Kueh [et al.] // *Allergy*. – 2004. - Vol. 59. - №10. - P. 1118-1123.
180. Quresh, S.T. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection / S.T. Quresh // *Genes and Immunity*. – 2003. – Vol. 4. – P. 87-94.
181. Role of IL-13 and CD4 T-cell-dependent IgE production in atopy / F. Levy, C. Kristofic, C. Heusser [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. — 1997. — Vol. 112, № 1. — P. 49–58.
182. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signalling pathway / H. Feng, J. Feng, Z. Zhang [et al.] // *Cell biochemistry and function*. – 2020. – Vol. 38. – №. 4. – P. 480-489.
183. Romagnimi, S. The Th2 hypothesis in allergy / S. Romagnimi // *In: Progress in allergy and Clinical Immunology*. – 1997. – P. 12-16.

184. Romagnini, S. Induction of Th1 and Th2 responses: key role for the "natural" immune response? / S. Romagnini // *Immunology today*. – 1992. – Vol.13. – P.379-381.
185. Round table: urticaria in relation to infections / A. Bilbao, J.M. García, I. Pocheville [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. – 1999. – Vol. 27. – №. 2. – P. 73-85.
186. Sabroe, R.A. 1. Cutaneous inflammatory cell infiltrate in chronic idiopathic urticaria: comparison of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies / R.A. Sabroe, M.W. Greaves // *Archives of dermatology*. – 1997. – Vol. 133. – №. 8. – P. 1003-1008.
187. Sackesen, C. The etiology of different forms of urticaria in childhood / C. Sackesen, E. Bulent // *Pediatric Dermatology*. - 2004. - Vol. 21. - № 2. – P. 174.
188. Saini, S.S. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis / S.S. Saini // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2014. – Vol.34. – P.33-52.
189. Sand, F.L. TNF-alpha inhibitors for chronic urticaria: experience in 20 patients / F.L. Sand, S.F. Thomsen // *Journal of allergy*. – 2013. – Vol. 2013. – №. 1. – P. 130905.
190. Schaefer, P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment / P. Schaefer // *American family physician*. – 2017. – Vol. 95. – №. 11. – P. 717-724.
191. Seasonal variations in the incidence of acute urticaria in children - possible implications regarding pathogenesis / N. Haas, W. Birkle-Berlinger, B. Krone [et al.] // *Allergologie*. – 2004. - Vol. 27. – P.35–39.
192. Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria / M. Ferrer, E. Luquin, A. Sanchez-Ibarrola [et al.] // *International archives of allergy and immunology*. – 2002. – Vol. 129. – №. 3. – P. 254-260.
193. Senescent jejunal mast cells and eosinophils in the mouse preferentially translocate to the spleen and draining lymph node, respectively, during the recovery phase of helminth infection / D.S. Friend, M.F. Gurish, K.F. Austen [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2000. – Vol. 165. – №. 1. – P. 344-352.
194. Serum clusterin as a prognostic marker of chronic spontaneous urticaria / J.N. Kim, H.Y. Lee, G.Y. Ban [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. - Vol. 95 (19). - P.3688.
195. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients?

- / E. Fiebiger, D. Maurer, H. Holub [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 1995. – Vol. 96. – №. 6. – P. 2606-2612.
196. Shelley, W.B. Acyclovir therapy for angioedema and chronic urticaria / W.B. Shelley, E.D. Shelley // *Cutis*. – 1997. – Vol. 59. – №. 4. – P. 185-188.
197. Shin, J.S. Involvement of cellular caveolae in bacterial entry into mast cells / J.S. Shin, Z. Gao, S.N. Abraham // *Science*. – 2000. – Vol.289. – P.785-788.
198. Singh, S.K. Valacyclovir-induced urticarial without acyclovir hypersensitivity / S.K. Singh, A. Prabhu, A. Kumar // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2015. – Vol. 81. – P. 611.
199. Spoerl, D. Omalizumab in the treatment of chronic urticaria: what's new in 2013? / D. Spoerl, T. Harr, J.D. Seebach // *Revue Medicale Suisse*. – 2014. – Vol. 10. – №. 412-413. – P. 18-23.
200. Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor FcεRIα / S.C. Carman, B.A. Wurzburg, S.S. Tarchevskaya [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – №. 6793. – P. 259-266.
201. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-α / M Magerl, S Philipp, M Manasterski [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol.119. - P.752-54.
202. TH1/TH2 cytokines and inflammatory cells in skin biopsy specimens from patients with chronic idiopathic urticaria: comparison with the allergen-induced late-phase cutaneous reaction / S. Ying, Y. Kikuchi, Q. Meng [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 109. – №. 4. – P. 694-70
203. The association of Th17/Treg cells expression in peripheral blood and chronic spontaneous urticaria: A protocol of systematic review and meta-analysis. / Q. Yu, W. Lin, J. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol.99. - №36. – Art.e22014.
204. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management / M. Sánchez-Borges, I.J. Ansotegui, I. Baiardini [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2021. – Vol. 14. – №. 6. – P. 100533.

205. The EAACI/ GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol.73. – P.1393-1414.
206. The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy*. – 2014. - Vol. 69. - P. 868-87.
207. The effect of antibiotic therapy for patients infected with *Helicobacter pylori* who have chronic urticaria / D.G. Federman, R.S. Kirsner, J.P. Moriarty [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2003. – Vol. 49. – №. 5. – P. 861-864.
208. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria / S. Sanada, T. Tanaka, Y. Kameyoshi [et al.] // *Archives of dermatological research*. – 2005. – Vol. 297. – №. 3. – P. 134-138.
209. The etiology of different forms of urticaria in childhood / C. Sackesen, B.E. Sekerel, F. Orhan [et al.] // *Pediatric dermatology*. – 2004. – Vol. 21. – №. 2. – P. 102-108.
210. The frequency of nasal carriage in chronic urticaria patients / I. Ertam, S.E. Biyikli, F.A. Yazkan [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2007. – Vol. 21. – №. 6. – P. 777-780.
211. The interaction between the ER membrane protein UNC93B and TLR3, 7, and 9 is crucial for TLR signaling / M.M. Brinrmann, E. Spooner, K. Hjebe [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 2007. – Vol. 177. – №. 2. – P. 265-275.
212. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/ APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria / T. Zuberbier, A.H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk [et al.] // *Allergy*. – 2022. - Vol.77. - №.3. – P. 734–66.
213. The role of mast cells in host defense and their subversion by bacterial pathogens / F. Feger, S. Varadaradjious, Z. Gao [et al.] // *Trends in immunology*. – 2002. – Vol. 23. – №. 3. – P. 151-158.

214. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease / J. Rip, J.W. de Bruijn M, M.K. Appelman [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol.10. –P.95.
215. Townsend, M.J. B-cell targeted therapies in human autoimmune diseases: an updated perspective / M.J. Townsend, J.G. Monroe, A.C. Chan // *Immunological reviews*. – 2010. – Vol. 237. – №. 1. – P. 264-283.
216. Trachsel, C. Importance of laboratory investigations and trigger factors in chronic urticaria / C. Trachsel, W.J. Pichler, A. Helbling// *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. – 1999. – Vol. 129. – №. 36. – P. 1271-1279.
217. Treatment of refractory chronic urticaria with tumor necrosis factor-alfa inhibitors / L.H. Wilson, M.J. Eliason, K.M. Leiferman [et al.] / *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2011. – Vol. 64. – №. 6. – P. 1221-1222.
218. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases / P. Kolkhir, D. Elieh-Ali-Komi, M. Metz [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. – Vol. 22. – №. 5. – P. 294-308.
219. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis / S. Guillén-Aguinaga, I. Jáuregui Presa, E. Aguinaga-Ontoso [et al.] // *British Journal of Dermatology*. –2016. - Vol.175. - №6. – P.1153-1165.
220. Urticaria and infections / B. Wedi, U. Raap, D.Wieczorek [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 5. – №. 1. – P. 10.
221. Urticaria and other mimickers of urticaria / M. I. Rojo-Gutierrez, C. V. Moncayo-Coello, A. Macias Weinmann [et al.] // *Frontiers in Allergy*. – 2025. – Vol. 5. – P. 1522749.
222. Urticarial manifestations associated with herpes simplex virus type 2. / F. Sayed, M.C. Marguery, B. Periole [et al.] // *Genitourinary Medicine*. – 1995. – Vol. 71. – №. 3. –P. 196.
223. Wan, K.S. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with an anti-H1 receptor antagonist for treatment of chronic idiopathic urticaria / K.S. Wan // *Journal of dermatological treatment*. – 2009. – Vol. 20. – №. 4. – P. 194-197.

224. Watanabe, J. The Effects of Antibiotics for Helicobacter pylori Eradication or Dapsone on Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Watanabe, J. Shimamoto, K. Kotani // Antibiotics. – 2021. – Vol. 10. – №. 2. – P. 156.
225. Wedi, B. Chronic urticaria and infection / B. Wedi, U. Raap, A. Kapp // Current opinion in allergy and clinical immunology. – 2004. – Vol. 4. – №. 5. – P. 387-396.
226. Week, D. Flow cytometric cellular allergen stimulation test (FAST / FLOW - CAST): technical and clinical evaluation of a new diagnostic test in allergy and pseudo-allergy / D. Week, L. Alain // Allergy and Clinical Immunology International. - 2002. - Vol.14. - №5. - P. 204-215.
227. Westby, E. P. Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines / E.P. Westby, C. Lynde, G. Sussman // Skin therapy letter. – 2018. – Vol.23. -№.3. – P.1–4.
228. Yadav, M.K. Chronic urticaria and Helicobacter pylori / M.K. Yadav, J.P. Rishi, S. Nijawan // Indian Journal of Medical Sciences – 2008. - Vol. 62. – P.157–162.
229. Yosipovitch, G. Current and emerging therapies for chronic spontaneous urticaria: a narrative review / G. Yosipovitch, G. Biazus Soares, O. Mahmoud // Dermatology and therapy. – 2023. – Vol. 13. – №. 8. – P. 1647-1660.
230. Zuberbier, T. Urticaria / T. Zuberbier // Allergy. – 2003. - Vol. 58. – P.1224-1234.
231. Zweiman, B. Chronic urticaria and systemic diseases / B. Zweiman // Current Allergy and Asthma Reports. – 2003. – Vol. 3. – №. 6. – P. 455-457.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)
ФИЛИАЛ № 8
ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
**«ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»**
141408, Московская область, г.о Химки, г.Химки,
мкрн. Планерная, д. 14

«02» декабря 2024г. № 32

УТВЕРЖДАЮ

Начальник филиала №8 ФГБУ «Главный
Военный Клинический Госпиталь им Н.Н.
Бурденко» МО РФ подполковник
Медицинской службы



С.С. Хвостов

20 24г.

АКТ

о внедрении результатов диссертации **Головинова Андрея Ивановича**
в лечебный процесс отделения дерматовенерологии
Филиала №8 ФГБУ «ГВКГ им Н.Н. Бурденко» МО РФ

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Головинова Андрея Ивановича на тему «Комбинированная терапия хронической идиопатической крапивницы с учетом особенностей этиопатогенеза», внедрены в лечебный процесс отделения дерматовенерологии Филиала №8 ФГБУ «ГВКГ им Н.Н. Бурденко» МО РФ.

Заместитель начальника
филиала, подполковник
медицинской службы


(подпись)

Ю.В. Чирва

Заместитель начальника
филиала по медицинской
части


(подпись)

И.В. Антонов

Заместитель начальника
филиала по клинико-
экспертной работе


(подпись)

А.А. Йенике

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»,
член-корреспондент РАО
Т.И. Ефремова
2025г.




АКТ

о внедрении результатов диссертации Головинова Андрея Ивановича в учебный процесс кафедры Кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Головинова Андрея Ивановича на тему «Комбинированная терапия хронической идиопатической крапивницы с учетом особенностей этиопатогенеза» внедрены в учебный процесс кафедры Кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» при изучении дисциплин «Дерматовенерология» и «Косметология» по направлению подготовки (специальности) 3.1.23. Дерматовенерология.

Руководитель подразделения:
Директор Института
МИНО ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»
доктор медицинских наук, профессор


(подпись)

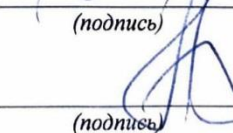
В.В. Гладько
(ФИО)

Доцент кафедры кожных и
венерических болезней с курсом
косметологии
кандидат медицинских наук, доцент


(подпись)

И.В. Ильина
(ФИО)

Ведущий специалист:


(подпись)

А.С. Лапцевич
(ФИО)