

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи



Данилычева Инна Владимировна

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

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ильина Наталья Ивановна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПАТОГЕНЕЗ КРАПИВНИЦЫ	20
1.1. Тучные клетки и базофилы.....	20
1.2. Нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов	22
1.3. Развитие аутоиммунной теории хронической крапивницы	24
1.4. Аутоиммунная реакция I типа и аутоиммунная реакция IIb типа.....	27
1.5. Нарушения коагуляции.....	34
1.6. Генетические аспекты патогенеза хронической спонтанной крапивницы	36
1.6.1. Главный комплекс гистосовместимости	36
1.6.2. Однонуклеотидные полиморфизмы	40
1.7. Обследование пациентов с хронической спонтанной крапивницей	47
1.8. Лечение пациентов с хронической спонтанной крапивницей	61
1.8.1. Основные принципы и этапная медикаментозная терапия.....	61
1.8.2. Омализумаб: патогенетическое и клиническое обоснование применения.....	63
1.8.3. Потенциальный механизм действия омализумаба при хронической спонтанной крапивнице.....	65
1.8.4. Предпосылки использования омализумаба для лечения пациентов с хронической спонтанной крапивницей.....	73
1.8.5. Терапевтические стратегии в отношении пациентов с хронической	

спонтанной крапивницей, получающих омализумаб.....	83
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	89
2.1. Дизайн исследования. Группы пациентов	89
2.2. Методы клинико-лабораторного обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей	91
2.3. Инструментальное обследование.....	97
2.4. Анализ эффективности антигистаминной терапии и применения глюкокортикостероидной терапии	98
2.5. Анализ эффективности, скорости наступления эффекта, длительности ремиссии, переносимости Омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей	98
2.6. Статистический анализ полученных результатов	99
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	100
3.1. Анализ демографических, клинических данных обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей	100
3.2. Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей	107
3.3. Многофакторный анализ пациентов с различной степенью тяжести хронической спонтанной крапивницы	112
3.4. Генетическое исследование	126
3.4.1. Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов ХСК	126
3.4.2. Сравнительный анализ однонуклеотидных полиморфизмов	131

3.5. Участие врачей разных профилей в ведении пациентов с хронической спонтанной крапивницей.....	133
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ ОМАЛИЗУМАБОМ	135
4.1. Характеристика пациентов хронической спонтанной крапивницей, получивших терапию Омализумабом	135
4.2. Анализ результатов терапии Омализумабом пациентов с хронической спонтанной крапивницей	143
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	159
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	188
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	195
ВЫВОДЫ	196
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	197
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	204
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	248
ПРИЛОЖЕНИЕ А	252
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	254

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая крапивница (ХК) – группа заболеваний, характеризующаяся развитием спонтанных или индуцированных зудящих волдырей с ангиотеками или без них сроком более 6 недель. У некоторых пациентов единственным симптомом является ангиоотек. В соответствии с текущими согласительными документами хроническая крапивница подразделяется на спонтанную (идиопатическую) и индуцируемую [384]. Спонтанная крапивница развивается вследствие неизвестных причин, в то время как индуцируемая – после воздействия определенных стимулов (холод, тепло, физическая нагрузка и т.п.) [114]. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) поражает до 0,5–1% населения [256]. По данным Maurer M. [232] 33-67% жалуются на волдыри и ангиотеки, у 29-65% только высыпания и у 1-13% только ангиотеки [232]. Продолжительность заболевания у взрослых составляет 6–12 недель у 52.8%, 3-6 месяцев у 18.5%, 7-12 месяцев у 9.4%, 1-5 лет у 8.7% и более 5 лет у 11.3% [166, 313]. Взрослые болеют чаще детей, женщины чаще мужчин [148].

Бремя крапивницы существенно как для пациентов, так для их близких: у пациентов значимо снижается качество жизни: нарушаются социальные связи, возникают проблемы с работой, обучением, отдыхом, общением, нарушается сон, сексуальная активность, появляется раздражительность [384, 277, 192, 82]. Не менее серьезно оценивается экономическое бремя ХСК. По данным Delong с коллегами, годовые затраты в США на пациента в 2005 г. составили \$2047, при этом непрямые затраты – 15.7% (\$322) [121]. Годовые затраты во Франции в этот период составили €2128 на пациента [199]. Немаловажной проблемой является удлинение этапа подбора эффективной терапии по сравнению с рекомендуемым алгоритмом лечения крапивницы [384, 121].

Патогенез крапивницы является многофакторным. Ведущая роль отводится тучным клеткам. Гистамин и другие медиаторы, высвобождающиеся из активированной тучной клетки, приводят к расширению и повышению проницаемости как посткапиллярных венул, так и лимфатических сосудов, следствием чего является внесосудистое накопление жидкости в тканях. Кроме того, возникает активация сенсорных нервов, привлечение клеток в область волдырей. Этот процесс развивается в верхних и средних слоях кожи и является обратимым. При ангиоотеке подобные явления захватывают более глубокие слои кожи и подкожного слоя. В биоптате волдыря обнаруживаются отек тканей, расширение сосудов, дегрануляция тучных клеток и периваскулярный инфильтрат, состоящий из CD3+/CD4+/CD8+ лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов и базофилов [380].

Помимо известных механизмов, представляет интерес генетический фактор, влияющий на развитие крапивницы, особенности ее течения и ответ на терапию. Целый ряд тяжелых заболеваний человека ассоциирован с наличием в его геноме тех или иных аллельных вариантов HLA генов. Почти все изученные аутоиммунные заболевания ассоциированы с тем или иным вариантом генов системы HLA (DR4 – аутоиммунный тиреоидит; DR3, DR4 – аутоиммунный полиэндокринный синдром; DR3, DR4 – аутоиммунный гепатит; DR1, DR3, DR4, DR9, DR10 - ревматоидный артрит; DR1, DR8 – анкилозирующий спондилит; DR3 – системная красная волчанка). DRB1-специфичности *01, *03, *04, *08, *09, *10, составляют «функциональную» группу, маркирующую развитие аутоиммунного заболевания, однако именно специфичность DRB1*04 наиболее часто ассоциирована с развитием этой патологии, то есть условно является ее «маркером». Аутоиммунная патология развивается при наличии в генотипе двух из DRB1-специфичностей (*01, *03, *04, *08, *09, *10) [8, 20, 32]. Наиболее очевидные доказательства связи системы HLA с участием аутоиммунных механизмов в развитии ХСК представлены в работах зарубежных авторов по изучению частотного распределения гена DRB1 у этой группы пациентов. В

исследовании O'Donnell и соавторами достоверно установлена повышенная частота встречаемости специфичности DRB1*04 у больных с доказанным аутоиммунным генезом ХК по сравнению с группой контроля [278]. Аналогичные данные были получены в исследовании Oztas и соавторов, показавшем практически двукратное увеличение встречаемости специфичности DRB1*04 у больных ХК в сравнении с контрольной группой [284] и в наших более ранних работах [13]. Эта ассоциация предполагает вероятное развитие крапивницы вследствие взаимодействия между генами, окружающей средой и иммунной системой. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП, англ. *Single nucleotide polymorphism, SNP*) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме (или в другой сравниваемой последовательности) представителей одного вида или в паре хромосом для особи. Такой полиморфизм возникает в результате замены или потери отдельных нуклеотидов [368]. Если две последовательности ДНК – ААGCСТА и ААГСТТА – отличаются на один нуклеотид, в таком случае говорят о существовании двух аллелей: С и Т. ОНП возникают в результате точечных мутаций. Однонуклеотидный полиморфизм встречается в пределах кодирующих последовательностей генов, в некодирующих участках или в участках между генами. Геном человека насчитывает примерно 10 млн ОНП. Хотя большинство таких вариаций, возможно, не проявляется фенотипически, определенные ОНП могут быть связаны с предрасположенностью к различным заболеваниям, их течением, а также индивидуальными реакциями на лечение, реакцию на патогены, вакцины, лекарственные средства [88]. Существуют ОНП, которые связаны с аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет 1 типа [3, 275] и рядом других заболеваний.

Точечные полиморфизмы не являются непосредственной и обязательной причиной развития заболевания, но могут обуславливать больший или меньший риск его развития при воздействии различных факторов. Знание об

однонуклеотидных полиморфизмах, вероятно, поможет в понимании фармакокинетики и фармакодинамики действия различных лекарств на человека.

Несмотря на рекомендуемый алгоритм обследования пациентов ХСК, у пациентов и врачей остаются неудовлетворенность результатами обследования и сомнения в «спонтанности» крапивницы. В соответствии с клиническими рекомендациями спектр обследования пациентов ХСК весьма ограничен, а его расширение должно быть обосновано [384, 47]. Остается неясной диагностическая ценность выявленных клиничко-лабораторных отклонений от референсных значений и их связь с тяжестью течения болезни, ответом на терапию. Известно, что более тяжелое течение крапивницы, сопутствующий ангиоотек [257, 360], сопутствующие индуцируемые крапивницы [257, 218], положительный тест с аутосывороткой [257, 344] являются предикторами более продолжительного течения болезни.

В действующем согласительном документе по ведению крапивницы (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO) сформулирована цель лечения крапивницы – достижение полного контроля симптомов [384]. Принятая в настоящее время схема лечения представляет собой ступенчатый переход от неседативных H1-антигистаминных средств второго поколения в стандартных дозах к увеличенным вплоть до 4-кратных дозам, далее к терапии омализумабом, циклоспорином. Кортикостероиды могут применяться коротким курсом для купирования обострения хронической крапивницы на любом этапе лечения [384]. Переход к следующему этапу определяется неэффективностью предыдущего. На первом этапе терапии ХСК пациенты обязательно получают H1-антигистаминные средства второго поколения. К сожалению, эти лекарственные средства эффективны только у половины пациентов ХСК. Дальнейшее увеличение дозы приводит к повышению эффективности, но доля остающихся торпидными к терапии пациентов значительна (от 1/3 до 1/4) [255]. Добавление H2-антигистаминных средств, блокаторов лейкотриеновых рецепторов, коротких курсов глюкокортикостероидов (ГКС) не решают проблему малоэффективной

терапии крапивницы и вследствие отсутствия высокодоказательной базы, исключены из действующих клинических рекомендаций. Успешное применение биологических препаратов для лечения целого ряда серьезных заболеваний привело к доказательному использованию одного из них для лечения ХСК. В настоящее время единственный биологический препарат, применяемый в реальной клинической практике лечения ХСК – омализумаб.

Омализумаб – терапевтические моноклональные антитела к человеческому IgE, которые применяются уже два десятилетия у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. Омализумаб – гуманизированные анти-IgE антитела, содержащие 95% человеческого белка и 5% белка мыши в Fab области. Fab фрагмент связывается с Fc областью IgE и действует как конкурентный ингибитор, связывая только свободный IgE и образуя биологически инертную молекулу. Это предотвращает взаимодействие свободного IgE с высокоаффинными и низкоаффинными IgE рецепторами (FcεRI и FcεRII) [352, 179]. Снижение циркулирующих свободных IgE приводит к уменьшению количества FcεRI рецепторов на тучных клетках, базофилах, дендритных клетках, и, соответственно, к предупреждению высвобождения провоспалительных медиаторов. Показано, что снижение количества FcεRI рецепторов на дендритных клетках может привести к истощению Th2 дифференцировки лимфоцитов [292]. Лечение омализумабом снижает активацию и чувствительность тучных клеток, активацию эозинофилов и эозинофильную инфильтрацию [180, 123]. Использование омализумаба в течение 4 лет подтвердило его высокую эффективность в лечении ХСК, вместе с тем, этого времени оказалось достаточно, чтобы обнаружить некоторые особенности терапии, ее прогноза, режимов дозирования, прекращения терапии, длительности ремиссии после прекращения лечения омализумабом, дальнейшей терапии торпидных к омализумабу пациентов. В настоящее время считается, что лечение ХК омализумабом является симптоматическим, а не болезнь модифицирующим. Нет конкретного ответа на вопрос о длительности терапии. Время обострения

хронической крапивницы после окончания терапии омализумабом по данным М. Metz и соавт. [315] наблюдалось в среднем в сроки от 4 до 8 недель, хотя по другим данным отмечались более длительные периоды ремиссии [231]. Требуется наблюдение за пациентами с ХСК, получающими омализумаб в разных режимах дозирования, и длительностью ремиссий у окончивших лечение омализумабом. Остается открытым вопрос о лечении пациентов, рефрактерных к омализумабу.

Развитие заболевания является следствием комбинации иммунных, генетических, средовых факторов и связано с активацией воспалительных, нейрогормональных, коагуляционных процессов [58]. Мы наблюдаем различные варианты течения заболевания и ответа на терапию, что можно объяснить существованием эндотипов ХСК, связанных с патогенетическими формами развития заболевания на молекулярном и клеточном уровнях (аутоиммунная, нарушение внутриклеточных сигнальных механизмов, коагуляционного пути и т.д.). Фенотип ХСК – характеристика клинически значимого признака или суммы признаков (симптомы, лабораторные данные, ответ на терапию, демографические данные и т.д), позволяющая разделить пациентов на классификационно однородные группы. В настоящее время отсутствует фенотипирование ХСК, что приводит к отсутствию дифференцированного подхода к ведению пациентов.

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

Степень разработанности темы

Последние два десятилетия являются прорывными в изучении патомеханизмов хронической крапивницы. Аутоиммунная теория заболевания является ведущей, но не существует клинических и лабораторных критериев подтверждения соответствующего диагноза. Соответственно нет

типоспецифичной терапии. В настоящее время рекомендуется единая этапная терапия для пациентов с любым вариантом хронической крапивницы как по тяжести, так и по вероятному патомеханизму его развития. Разделения крапивницы по степени тяжести также отсутствует. Это разделение поможет выделить группы пациентов, требующие различных подходов при оказании медицинской помощи. Начало применения генно-инженерного биологического препарата Омализумаб открыло новую эру лечения пациентов с ХСК. Но отсутствие практического опыта оставляет много вопросов по тактике лечения пациентов омализумабом. Решение рассматриваемых вопросов поможет практическим врачам дифференцированно подходить к выбору диагностических и лечебных вмешательств.

Цели исследования

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

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику пациентов ХСК для выделения фенотипа «тяжелая форма ХСК».
2. Оценить необходимость расширенного обследования при ХСК.
3. Изучить ОНП полиформизмы генов CTLA4, RTPN22, APOA5, TNF у пациентов ХСК и провести сравнительный анализ распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса класса у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров.
4. Изучить значение IgE общего как прогностического маркера эффективности генно-инженерной биологической терапии.

5. Провести анализ 4-летнего опыта терапии омализумабом пациентов ХСК, с обоснованием возможности изменения режимов терапии, определения сроков ремиссии ХСК после отмены ГИБП, выявления причин прекращения терапии ГИБП
6. Оценить болезнь-модифицирующий эффект омализумаба.

Научная новизна

1. Впервые проведен систематический анализ репрезентативной выборки пациентов с тяжелым течением ХСК, что позволило дать фенотипическую характеристику тяжелой хронической спонтанной крапивницы. К характеристикам фенотипа относятся отсутствие ответа на H1 антигистаминные препараты ($p < 0.001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0,016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), антиген *H. pylori* ($0,001$);
2. Впервые показано, что полиморфный вариант 1858C > T (rs2476601) гена RTRN22 связан с повышенным риском развития ХСК;
3. Впервые выявлено болезнь-модифицирующее действие Омализумаба у пациентов ХСК с полным ответом на терапию: развитие ремиссии ХСК сроком от 3 до 53 месяцев; снижение тяжести течения заболевания, сохранение эффективности ГИБТ в разных режимах терапии у половины пациентов ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно).

Теоретическая и практическая значимость работы

Нами показано, что клинические и лабораторные данные пациентов с ХСК в реальной клинической практике позволяют провести разделение общей группы пациентов на подгруппы по тяжести течения; таким образом был выделен фенотип тяжелой формы ХСК, связанный с ответом на терапию антигистаминными препаратами, потребностью в глюкокортикостероидной терапии, сопутствующей индуцированной крапивницей, клиническими признаками аутоиммунной патологии, показателями общего клинического анализа крови, выявлением антигена *H. pylori*. В настоящее время обследование пациентов с хронической крапивницей весьма ограничено. Нами показана необходимость расширения спектра обследования пациентов, подлежащих терапии Омализумабом. Рекомендовано исследование базального уровня общего IgE как дополнительное к имеющемуся обязательному спектру обследования пациентов ХСК. Исследование базального уровня общего IgE наряду с клинической оценкой состояния пациента позволит принимать доказательное решение о продолжении или прекращении терапии Омализумабом, своевременно начать иммуносупрессирующую терапию циклоспорином в соответствие с этапным лечением пациентов с ХСК, сократить финансовое бремя системы здравоохранения и предоставить необходимую генно-инженерную биологическую терапию другим пациентам, нуждающимся в ней. Схема и дозы лечения Омализумабом пациентов с ХСК диктуются инструкцией у лекарственному средству и Клиническими рекомендациями. Нами впервые в России показана возможность индивидуальных схем ГИБТ у половины пациентов ХСК (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Эти схемы позволяют ввести гибкое дозирование препарата в разных диапазонах интервалов между введениями омализумаба. Фрагмент работы, посвященный молекулярно-генетическому исследованию, позволил установить дополнительные риски развития ХСК.

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

Методология и методы исследования

Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами статистики. Был выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных, результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Данные были оценены с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая Statistics, и пакеты языка R. При сравнительном анализе использовались непараметрические методы. Для проверки гипотез о наличии корреляции использовался критерий Спирмена. Для проверки гипотезы количественных данных использовался U-критерий Манна Уитни. Анализ номинативных данных проводился с помощью анализа сопряжённости, используя критерий хи-квадрат Пирсона. Для таблиц сопряжённости 2×2 с малыми числами использовался точный критерий Фишера. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Работа выполнена в 2003–2019 гг. в условиях реальной клинической практики. Получены одобрения локального комитета по Этике ФГБУ «ГНЦ

Институт иммунологии» ФМБА России от 25.03.2013 (протокол № 4), 31.05.2019 (протокол № 5), 25.04.2014 (протокол № 4). Для выполнения задач исследования проведен анализ медицинской документации пациентов с диагнозом «Крапивница» (МКБ-10: L50). В изучаемую группу включены пациенты с диагнозом: «Хроническая спонтанная крапивница (ХСК)», группой сравнения по частотному распределению аллелей гена DRB1 явились доноры без диагноза ХСК. Пациенты обследовались и получали терапию в условиях специализированного аллергологического стационара ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России согласно Клиническим рекомендациям, действующим в указанные периоды времени с использованием стандартных клиничко-лабораторных, инструментальных и методов анкетирования валидными опросниками. Изучение многофакторной характеристики пациентов хронической спонтанной крапивницей на этапе стационарного обследования было ретроспективным однократным, изучение частотного распределения групп HLA-DR локуса – DRB1 аллелей гена DRB1 и однонуклеотидных полиморфизмов. Было проспективным однократным, исследование особенностей лечения Омализумабом – ретроспективным продольным.

Положения, выносимые на защиту

1. Сформировано понятие «Фенотип тяжелой крапивницы». К характеристикам фенотипа относятся отсутствие ответа на H1 антигистаминные препараты ($p < 0.001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0.016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), антиген *H. pylori* ($0,001$).

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

3. При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 (RR = 1.395 $p < 0.001$) и HLA-DRB1*14 ((RR = 1.421 $p = 0.011$) у пациентов с ХСК. У пациентов ХСК ассоциирована с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом ($p = 0,048$). Частота аллеля T полиморфизма C1858T (rs2476601) у пациентов с ХСК встречается достоверно чаще ($p = 0.027$).

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

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

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Клиническая иммунология, аллергология посвящена изучению иммунитета, его нарушениям и созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями иммунитета.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на всероссийской конференции «Аллергология и иммунология: клинические рекомендации в практику врача» (25 февраля 2016 г., Москва); международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (30 мая – 01 июня 2016 г., Казань, Россия); обучающей Европейской школе по крапивнице GA2LEN «Искусство лечения хронической крапивницы» (02 июня 2016 г., Казань, Россия); XIV международном конгрессе РААКИ «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (22-24 марта 2017, Москва); межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (15-16 ноября 2019 г., Казань); EAACI Congress.Vienna, Austria, 11-15 June 2016.; национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (28 февраля – 01 марта 2019 г., Москва, Россия); 15-м международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (22 – 24 мая 2019 года, Москва, Россия); 16-м международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии в формате онлайн (24 – 27 июня 2020 г., Москва,

Россия; научно-образовательном мероприятии «Крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов» (19-20 ноября 2020 года, Москва, Россия); XIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов – IFDC2020 (11 – 13 марта 2020 г, Москва, Россия); научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов XIV «Санкт-Петербургские дерматологические чтения» (22-24 октября 2020 г. Санкт-Петербург, Россия); научно-образовательном форуме с международным участием «Современные вызовы и научные прорывы в аллергологии и иммунологии » и шестой школе для врачей «Пациент-ориентированные походы: трансляционная медицина и реальная клиническая практика» в гибридном формате (10-11 июня 2021 года, Саратов, Россия); конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Иммунологии (01-05 июня 2019, Лиссабон, Португалия); конгрессе Европейской Академии Аллергологии и Иммунологии 06-08 июня 2020 (Лондон, Великобритания); 5-th GA2LEN GLOBAL URTICARIA FORUM. 1-2 December, 2020, Berlin. (Hybrid format); GA2LEN UCARE (Urticaria coference) 9-11 December, 2019, Hiroshima, Japan (Hybrid format).

Публикации

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

Личное участие автора

Автором лично проведена работа по анализу литературных источников, разработке концепции и дизайна исследования, клиническому обследованию, внесению информации в базу данных, анализу данных инструментальных и лабораторных методов обследования, оценке результатов лечения, статистическому анализу, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ПАТОГЕНЕЗ КРАПИВНИЦЫ

1.1. Тучные клетки и базофилы

В развитии крапивницы ведущая роль принадлежит тучным клеткам и базофилам. Появление волдырей, эритемы, зуда связано с увеличением сосудистой проницаемости посткапиллярных венул и лимфатических сосудов, стимуляции чувствительных нервных волокон вследствие высвобождения преформированных медиаторов из тучных клеток (гистамина, триптазы, лейкотриенов и т.д.) и позднее образующихся цитокинов. [195] Однозначного ответа на вопрос об увеличении количества тучных клеток у пациентов с ХСК в сравнении со здоровыми донорами нет [309].

При патоморфологическом исследовании волдыря обнаруживается отек кожи, расширение сосудов, периваскулярный смешанный клеточный инфильтрат, состоящий преимущественно из CD4⁺ лимфоцитов с разным числом моноцитов, нейтрофилов эозинофилов, базофилов. Цитокиновый профиль характеризуется повышением IL-4, IL-5, интерферона-гамма, что является следствием смешанного Th1/Th2 ответа [130, 102, 338]. В пораженной коже при ХКС обнаружены цитокины, характерные для Th 2 профиля воспаления [IL-33, IL-25, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)] [201].

Тучные клетки (ТК) экспрессируют большое количество рецепторов, чувствительных к активации (например, для хемокинов, простагландина, иммуноглобулинов). В полном объеме механизм активации ТК у пациентов с ХСК неизвестен [309].

Несомненная роль базофилов в патогенезе ХСК. Базофилы экспрессируют IgE рецепторы, в ответ на активацию которых продуцируются гистамин и цитокины (IL-4, IL-13, IL-31) [332]. Отмечено, что для пациентов с обострением ХСК характерны сниженная способность базофилов к высвобождению гистамина в ответ на стимуляцию анти-IgE антителами, базопения по сравнению со

здоровыми донорами [302] и инфильтрация базофилами волдырей [321]. В период ремиссии ХСК базофилы крови пациентов высвобождают больше гистамина в результате базофильного активационного теста, чем во время обострения болезни. [309]. В исследовании Sterba PM et al. [345] показано, что базофилы здоровых доноров, культивированные в сыворотке пациентов с активной ХСК, демонстрируют подавление активации IgE рецептора. Подавляющая способность сыворотки пациентов с активной ХСК сохраняется после истощения IgG или IgE, но не наблюдается в культурах сывороток от пациентов ХСК в ремиссии. Это доказывает, что сыворотка пациентов с активной ХСК содержит фактор, подавляющий функцию базофильных IgE [59]. На основании гистаминовысвобождающего профиля выделяются два функциональных фенотипа ХСК: «ответчики» (>10% высвобождения общего содержания гистамина) и «неответчики» (<10 % высвобождения общего содержания гистамина) [309, 165, 203, 312, 230, 369].

Характер ответа связан, по-видимому, с измененной экспрессией внутриклеточных фосфатаз, которые регулируют IgE сигнальные механизмы, необходимые для высвобождения гистамина, в то время как другие пути дегрануляции не затронуты [79, 230].

В результате недавних исследований выявлен третий вариант ответа на базофильный активационный тест: «неответчики» с базопенией [298]. Выявленные фенотипы неизменены на протяжении заболевания [126]. Число базофилов периферической крови у пациентов с ХКС обратно коррелирует с тяжестью болезни [160]. Снижение количества базофилов периферической крови во время обострения заболевания связано, видимо, с привлечением базофилов в ткани [309]. Инверсия базопении и нарушений функции IgE рецепторов базофилов наблюдаются в ремиссии ХСК [126, 203, 280].

1.2. Нарушения внутриклеточной регуляции сигнальных механизмов тучных клеток и базофилов

Мембранный рецептор тучной клетки или базофила взаимодействует со специфическим лигандом. В наиболее изученном сценарии это высокоаффинный IgE-рецептор (FcRI) на поверхности тучной клетки или базофила. Сшивание FcRI на поверхности клетки вызывает сложную последовательность событий, которая регулирует высвобождение медиаторов, хранящихся в ТК и базофилах, и синтез вновь образованных биологически активных веществ. Активация высокоаффинных IgE рецепторов (FcεR1) – основное событие в развитии волдыря у пациентов ХСК. Этот рецептор состоит из α-, β-, и двух γ субъединиц [363]. В то время как α-субъединица связывается с Cε3 константной областью молекулы IgE, субъединицы β- и γ – содержат мотивы активации клеточных иммунорецепторов на основе тирозина (ITAM – Immunoreceptor tyrosine-based activation motif), которые при фосфорилировании способствуют активации тирозинкиназы селезенки (Syk) и последующему рекрутированию множества вторичных молекул, включая те, которые участвуют в фосфоинозитид-3 киназном (PI3K) пути. Тирозинкиназа селезенки (Syk), активируется и связывается с ITAM. Семейство тирозинкиназ включает компоненты, регулирующие рост, миграцию и дифференциацию клеток. Аномальная активность киназ вовлечена в разнообразные аутоиммунные и воспалительные заболевания человека. [<http://www.findpatent.ru/patent/262/2627661.html>]. Активированная Syk инициирует серию последующих молекулярных соединений, включая активацию фосфолипазы C (PLC). Активная PLC действует совместно с другими вторичными молекулами, что приводит к активации протеинкиназы C (PKC) и мобилизации Ca²⁺. Это приводит к регуляции факторов транскрипции, в свою очередь приводящих к образованию лейкотриенов, цитокинов и дегрануляции, а также к последующему освобождению медиаторов. Параллельно внутриклеточный кальций через кальциневрин дефосфорилирует ядерный фактор для активации T-

клеток (NFAT), который перемещается в ядро и приводит к образованию множества цитокинов [337, 100, 377]. В случае нарушения вышеописанных событий развивается патологическая активация ТК. Показано, что ингибирование Syk подавляет дегрануляцию ТК и продукцию как липидных медиаторов, так и цитокинов [303]. Уровень Syk выше в группе «ответчиков» (демонстрирующих >10% дегрануляционную активность ТК в ответ на анти-IgE), чем в группе «неответчиков» (демонстрирующих <10% дегрануляционную активность ТК в ответ на анти-IgE). Вероятно, этот белок является основным фактором, определяющим способность к самопроизвольной дегрануляции. Присутствие аутоантител к FcRI или IgE не вызывает усиление экспрессии базофильных Syk [240]. В работе Борзовой Е.Ю. [10] даны понятия о патофизиологических фенотипах ХК: фенотип с высвобождением гистамина более 30% от общего содержания гистамина; фенотип с высвобождением гистамина 10-30% от общего содержания гистамина; фенотип с отсутствием высвобождения гистамина (<10% от общего содержания гистамина) и фенотип с неопределяемым уровнем гистамина (ниже чувствительности метода спектрофлюориметрии).

Отрицательная регуляция активации ТК опосредуется фосфоинозитид липидфосфатазами, которые функционируют так же, как негативные регуляторы активации и пролиферации кроветворных клеток. Адаптерные белки организуют белок-белковые взаимодействия через входящие в их состав SH2 и SH3 домены. SH2-домены опосредуют взаимодействие SH2- содержащих белков с другими белками, фосфорилированными по тирозину [374]. Инозитол фосфатазы SHIP-1 и SHIP-2, содержащие ген гомологии Src homology 2 (SH2), связываются с FcεR1 в субъединицей и активируются при стимуляции IgE или антигеном [153]. Эти молекулы могут дефосфорилировать позитивные сигнальные медиаторы и контролировать активацию и дегрануляцию тучных клеток и базофилов [337]. Было показано, что SHIP-1 играет регуляторную роль в кинетике IgE-опосредованной передачи сигналов и медиаторов в человеческих базофилах [152]. Более того, было обнаружено, что SHIP-2 ограничивает дегрануляцию тучных

клеток, а также экспрессию генов IL-4 и IL-13 при стимуляции FcεRI, которая не зависит от действия SHIP-1 [224]. Вероятно, дисрегуляция на определенной стадии этих биохимических этапов является патогенным механизмом, ответственным за некоторые формы хронической крапивницы [319].

У «неответчиков» выявляются повышенные уровни SHIP-2, а у «ответчиков» уровни SHIP-1 в базофилах снижаются [79].

1.3. Развитие аутоиммунной теории хронической крапивницы

Волдырная реакция после внутрикожной инъекции аутологичной сыворотки при крапивнице и некоторых заболеваниях впервые описана в 1946 г. I. Malmros [164]. Более 30 лет назад Граттан и соавторы предположили, что воспалительная реакция после внутрикожного введения аутологичной сыворотки связана с наличием циркулирующих гистаминвысвобождающих факторов [162]. Тест положителен у половины пациентов с ХК, причем вторая половина пациентов может не отличаться по тяжести течения и продолжительности заболевания.

В начале 60-х годов Rorsman [336] выявили базопению у пациентов с крапивницей и предположил, что это результат дегрануляции базофильных лейкоцитов вследствие реакции «антиген-антитело». В 1974 г. Greaves M. W. отметил снижение высвобождения гистамина из базофилов периферической крови у больных ХК при использовании анти-IgE-антител. В 1983 году Lesnoff с соавторами опубликовал сообщение о связи аутоиммунного тиреоидита и хронической идиопатической крапивницы, а в 1989 году предложил термин «синдром аутоиммунного тиреоидита, хронической крапивницы и ангиоотёка» [226]. Антитела к тиреопероксидазе присутствуют у 3-6% в общей популяции, и у 15-30% пациентов с ХК [226]. Первыми авторами, выявившими IgG анти IgE-антитела и предположившими, что эти аутоантитела являются патогенными при хронической крапивнице/ангиоотеке были Gruber et al. [168]. IgG аутоантитела

против FcRI были обнаружены у 39% пузырчаткой, 36% дерматомиозитом, 20% системной красной волчанкой и 13% пациентов с буллезным пемфигоидом, что указывает на роль аутоиммунный механизм хронической крапивницы. Авторы отметили, что гистаминвысвобождающая активность и специфичность IgG различаются у пациентов с ХК и другими заболеваниями. У пациентов с ХК аутоантитела имели гистаминовысвобождающую активность и обычно это подкласс комплементактивирующих IgG1 или IgG3. Напротив, при других заболеваниях сыворотки пациентов имели некомплементактивирующие антитела IgG2 или IgG4.

Следующим шагом стало выявление циркулирующих и функционально активных IgG аутоантител к FcεRI на тучных клетках и базофилах или к IgE (у меньшинства пациентов ХСК) [161, 177, 141]. Оба типа аутоантител были обнаружены с одинаковой частотой у пациентов с хронической крапивницей и контрольной группы без хронической крапивницы [126]. Недавно аутоиммунная гипотеза патогенеза получила косвенную, но серьезную поддержку в результате обнаружения циркулирующих аутореактивных CD4 + Т-клеток к FcεRI у более чем 50% пациентов с ХСК [78].

Патологическая активация ТК и базофилов развивается с участием двух основных механизмов: внутриклеточных сигнальных дефектов и аутоиммунных механизмов. В первом случае неправильная активация молекул, таких как тирозинкиназа селезенки (SYK), или ингибирование отрицательных регуляторов, включая Src гомологию 2 (SH2) – содержащих инозитолфосфатаз (SHIP), способствует спонтанной дегрануляции тучных клеток/базофилов с последующим высвобождением гистамина и другие белковых и липидных медиаторов.

Общепринятая теория патогенеза ХСК предполагает антителоопосредованную активацию тучных клеток и базофилов, которая может происходить через IgG- или IgE-опосредованные пути. В первом случае молекулы IgG, направленные против Fc-части IgE или Fc ε R1, способствуют спонтанной дегрануляции клеток. У пациентов с аутоаллергией (аутоиммунной реакцией 1

типа) сшивание Fc-эпсилон R1 (Fcε-R1) с помощью аутореактивных молекул IgE, направленных против аутоантигенов, таких как тиреопероксидаза (ТРО), способствует дегрануляции тучных клеток / базофилов [96] (Рисунок 1).

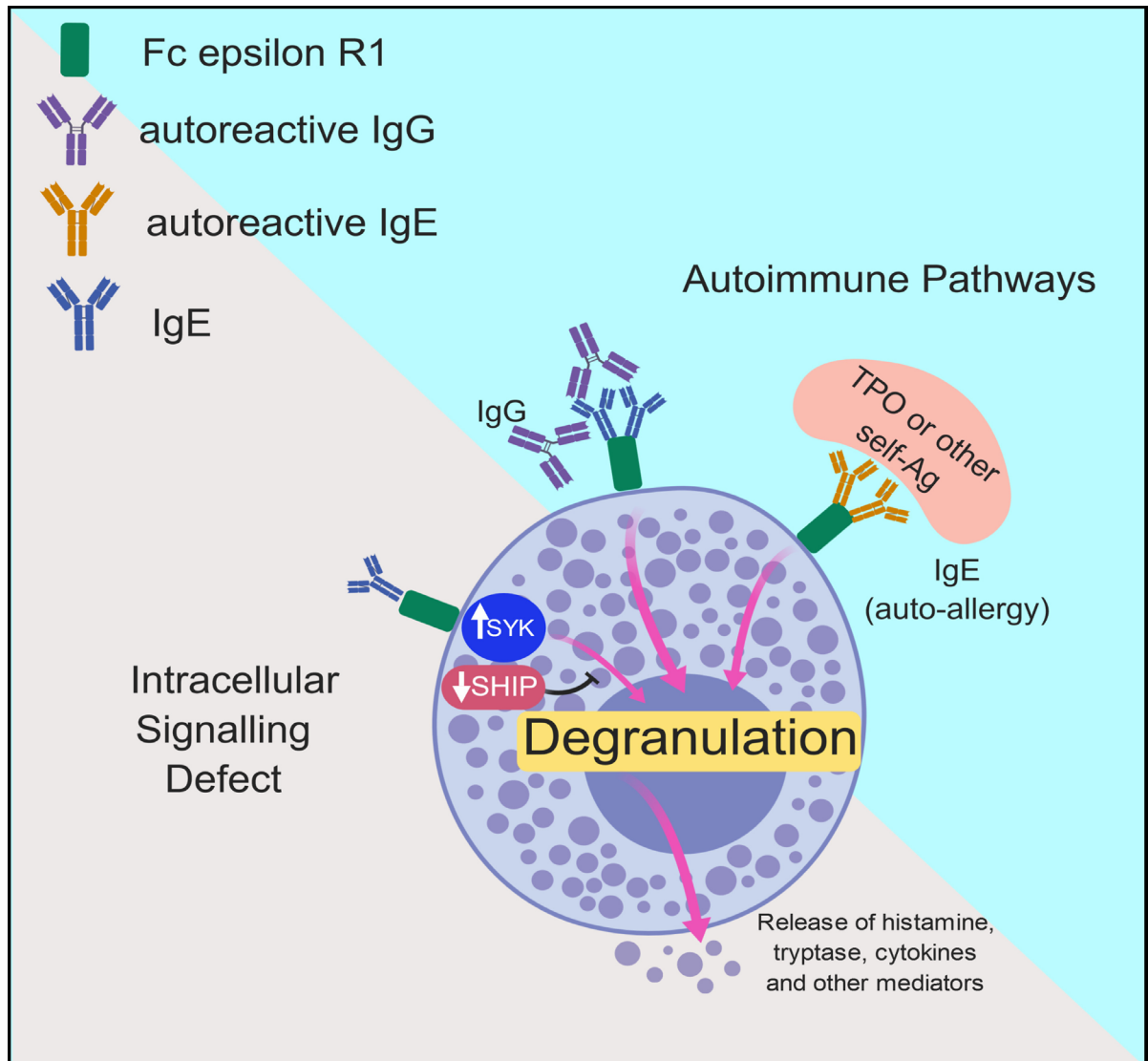


Рисунок 1 – Модель патогенетических механизмов хронической крапивницы [96]

1.4. Аутоиммунная реакция I типа и аутоиммунная реакция IIb типа

Термин «аутоаллергия» объясняется IgE-опосредованной реакцией гиперчувствительности I типа против аутоантигенов, которые могут вызвать дегрануляцию ТК и базофилов. В исследовании Staubach P et al. показано увеличение уровня общего IgE у пациентов с ХСК в сравнении со здоровым контролем [343]. Аутоаллергическая активация ТК доказана при разнообразных кожных заболеваниях, включая атопический дерматит и буллезный пемфигоид [64, 366, 122]. При этих заболеваниях IgE против антигенов кожи может связывать их и активировать тучные клетки кожи. Было показано, что анти-IgE ТПО антитела способны индуцировать дегрануляцию базофилов *in vitro* в присутствии антигена ТПО и, вероятно, играют роль в патогенезе ХСК [333]. Показано, что IgE анти-ТПО антитела выявляются с большей частотой у пациентов с ХСК и имеют большую способность индуцировать ТПО-опосредованные кожные реакции у пациентов с ХСК в сравнении со здоровым контролем [326]. Кроме IgE анти-ТПО антител, выявлены IgE анти-dsDNA и ssDNA-антитела, которые также выявляются с большой частотой у пациентов с ХСК [174]. Выявлены IgE антитела к ядерным аутоантигенам (dsDNA, SS-A, SS-B, Sm). Из более чем 200 IgE аутоантител к различным аутоантигенам, отсутствующих в группе здорового контроля, необходимо выделить IgE анти-IL-24 [329]. Исследования *in vitro* показали, что IL-24 вызывает высвобождение гистамина из сенсibilизированных тучных клеток, но не в группе здорового контроля. При СКВ встречаемость анти IgE составляет 3,6-82%, при этом направленность – dsDNA, Sm, SS-A/Ro, SS-B/ La, APEX, MPG, CLIP4, ANA, RNP, нуклеосомы, рибосомальный P2 протеин. Тяжесть обострения СКВ коррелирует с наличием IgE-анти-dsDNA [184]. Еще одним аргументом в пользу участия аутоаллергии в развитии крапивницы является эффективность биологической анти-IgE терапии (см. раздел лечение).

Подтверждение аутоиммунной теории базировалось на выявлении циркулирующих и функционально активных IgG аутоантител (аутоиммунная реакция Pb типа), направленных против как высокоаффинного IgE рецептора (FcεRI), присутствующего на ТК и базофилах (в большинстве случаев), так и к связанному с мембраной IgE (у меньшинства пациентов) [73]. До 45% случаев CSU, как полагают, имеют аутоиммунную этиологию. Тема аутоиммунитета у пациентов была инициирована исследованием Grattan et al., [162], в котором пациентам с ХСК вводили аутологичную сыворотку. Образование волдыря указывает на присутствие сывороточного фактора, являющегося триггером ТК. Сомнения в релевантности теста с аутосывороткой поддерживаются следующими фактами: сохранение положительного теста во время ремиссии ХСК [147, 311, 184, 213], выявлением положительных тестов с аутологичной сывороткой (30-47%) у пациентов с аллергическими ринитами и у лиц группы контроля [244, 170], сохранение положительного теста при использовании IgG-истощенной сыворотки, [136]. Проба с аутологичной плазмой дает больший процент позитивности у пациентов с ХСК и предполагает вовлечение активированного каскада коагуляции [76].

Еще одним исследованием аутоиммунной природы ХК является измерение сывороточной гистаминовысвобождающей активности после добавления сыворотки пациента ХСК *in vitro* к нормальным донорским базофилам [168, 177]. Гистаминвысвобождающая активность указывает на наличие функциональных аутоантител (в основном изотипов IgG1 и IgG3), которые запускают гистаминовысвобождение, связанное с C5a-компонентом комплемента [340, 205]. Тем не менее, отложения комплемента не обнаружены в биоптатах кожи волдырей пациентов с ХСК, и истощение комплемента сыворотки не является признаком аутоиммунной ХСК [361]. Соответствия результатов гистаминовысвобождения из базофилов доноров под действием сыворотки пациентов ХСК и Вестерн-блоттинга с использованием FcεRIα не получено [206]. Кроме того, существует расхождение между результатами

гистаминовысвобождения из базофилов доноров под действием сыворотки пациентов и кожной пробы с аутосывороткой [76]. Несмотря на то, что гистаминовысвобождение из базофилов доноров под действием сыворотки пациентов часто называют «золотым стандартом» для исследования функциональных аутоантител у пациентов ХСК, существуют сложности в стандартизации метода. Они связаны с зависимостью анализа от поведения нормальных донорских базофилов, наличия гистаминовысвобождающей активности у лиц без ХСК. Кроме того, наличие гистаминовысвобождающей активности в сыворотке неатописических, субъектов без ХСК остается необъяснимым и является предметом споров [367].

В 2019 году опубликованы результаты международного многоцентрового исследования 182 пациентов с ХСК (the PURIST Study) [330]. Целью исследования явилось определение клинических и иммунологических особенностей и изучение потенциальных биомаркеров аутоимунной спонтанной хронической крапивницы (аиХСК). Авторы предложили диагностические критерии аиХСК: (а) доказательства аутореактивности *in vivo* (положительный внутрикожный тест с аутосывороткой); (b) доказательства *in vitro* базофильной реактивности (гистаминвысвобождающий тест и/или тест активации базофилов); и, (с) выявление IgG аутоантител против FcεR1 и/или анти-IgE (Western blot или ELISA) [216] (Рисунок 2).

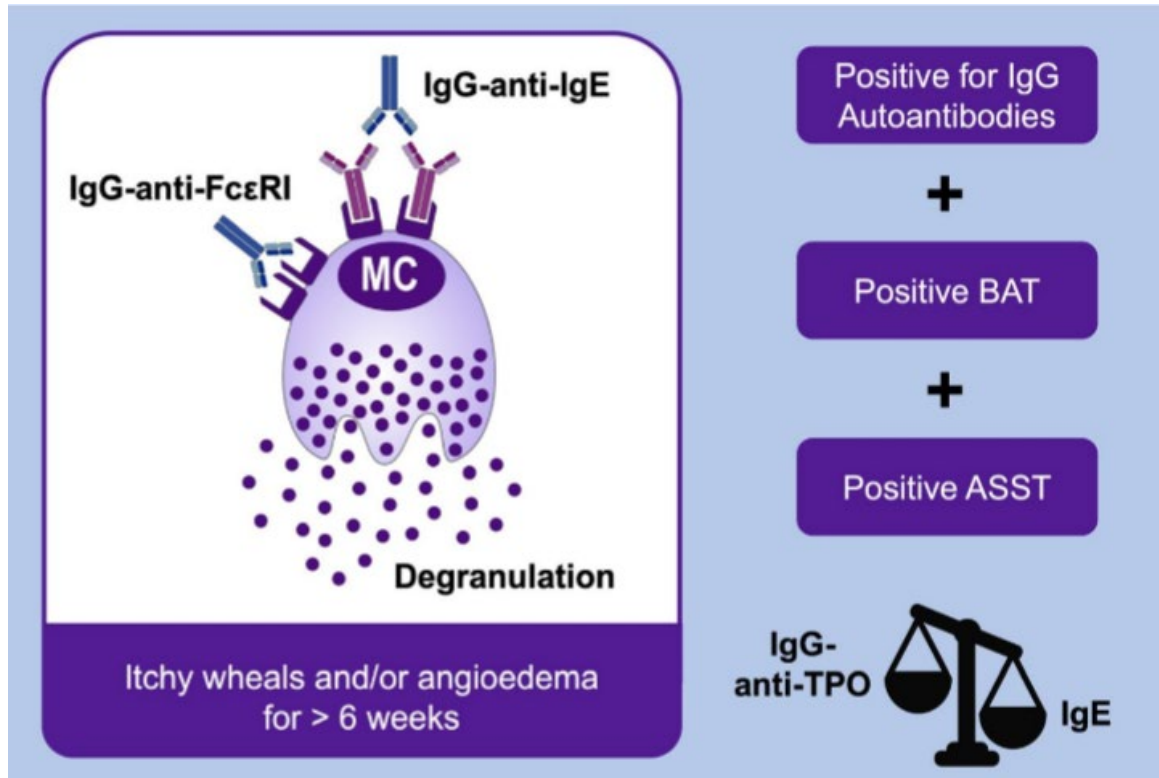


Рисунок 2 – Аутоиммунная спонтанная хроническая крапивница (аиХСК) обусловлена IgG анти-IgE или IgG анти-FcεRI, характеризуется положительным базофильным гистаминовысвобождающим тестом и положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой [330]

Из 182 пациентов, 107 (59%) имели положительный кожный тест с аутологичной сывороткой, 46 (25%) – положительный базофильный гистаминовысвобождающий тест, у 105 (58%) выявлены IgG анти-FcεRI+/IgE+. Пятнадцать (8%) соответствовали всем критериям аиХСК. Пациенты с аиХСК имеют более высокий индекс активности крапивницы за 7 дней по сравнению с остальными пациентами (UAS7 21 vs 9 $P < 0.016$), более низкий уровень общего IgE, более высокий уровень IgG анти-ТРО. Положительные тест активации базофилов и тест гистаминовысвобождения у 69% и 88% пациентов аиХСК могут служить биомаркерами аиХСК [330].

Присутствие IgG аутоантител может служить объяснением сохраняющегося гистаминовысвобождения. Продолжающиеся исследования показали, что этот механизм может быть существенным лишь у небольшой части пациентов [72,

126]. Более того, оба типа аутоантител могут обнаруживаться как у пациентов с ХСК, так и у доноров без крапивницы [126]. Присутствие аутоантител к IgE и к FcεR1a подразумевает наличие антигенспецифических лимфоцитов у пациентов с ХСК. FcεR1a-специфические Т лимфоциты определяются у значительной части пациентов с ХСК и эти клетки обычно принимают Th1 цитокиновый профиль, являясь продуцентами INF-g [96]. Продемонстрировано, что маркеры Т-клеточной активации прямо пропорциональны маркерам клеточной дегрануляции у пациентов ХСК, особенно с позитивными по антителам против FcεR1 [96].

Аутоиммунная коморбидность: по результатам обзора Kolkhir P и соавторов [212] распространенность аутоиммунных заболеваний составляет 0-27.5%, в 95% исследований то или иное аутоиммунное заболевание было выявлено у одного или более пациента ХСК, причем популяционная распространенность аутоиммунных заболеваний экстраполируется на пациентов с ХСК. Т.е. более часто встречающиеся в общей популяции аутоиммунные заболевания чаще встречаются и у пациентов с ХСК. Органоспецифические аутоиммунные заболевания встречаются чаще, нежели системные. В то же время волдырные высыпания встречаются у более 1% пациентов с аутоиммунными заболеваниями [212]. Аутоиммунные заболевания встречаются в общей популяции с частотой 4.5%, 2.7% для мужчин и 6.4% для женщин. Для отдельного заболевания распространенность в общей популяции составляет $\leq 1\%$. У пациентов с ХСК/ХИК распространенность отдельных аутоиммунных заболеваний составляет $\geq 1\%$, т. е. повышена. Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой формой органоспецифического аутоиммунного заболевания и встречается в $\geq 2\%$ пациентов с ХСК, в то время как в общей популяции распространенность составляет 0.62–0.86%). Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) является наиболее распространенным органоспецифическим аутоиммунным сопутствующим заболеваниям у пациентов с ХСК наряду с гематологическими (пернициозная анемия) и кожными(витилиго). Среди системных аутоиммунных заболеваний наиболее распространенным является ревматоидный артрит.

Демонстрация аутоантител обычно является первым шагом в распознавании аутоиммунного заболевания. Встречающиеся в природе аутоантитела распространены у всех иммунологически компетентных людей и могут неспецифично расти в результате инфекции, онкозаболевания или травмы. Таким образом, простое присутствие растущих аутоантител само по себе не подтверждает причинно-следственную связь. Аутоантитела могут быть результатом, а не причиной патологического процесса. Тем не менее, наличие аутоантител имеет большое клиническое значение для диагностики и прогнозирования некоторых заболеваний человека.

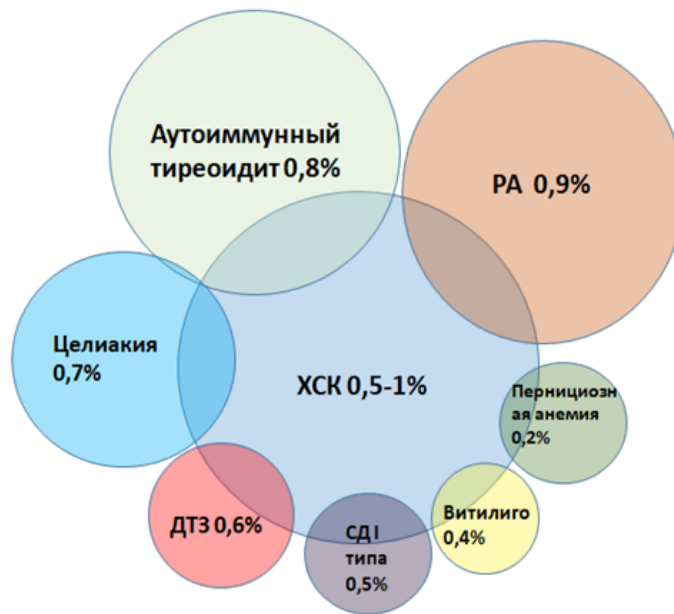
Аутоантитела могут присутствовать за много лет до постановки диагноза заболевания, такого как системная красная волчанка (SLE), ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром и сахарный диабет 1 типа. В сочетании с данными генетического обследования или семейным анамнезом наличие аутоантител может быть предиктором более позднего появления аутоиммунного расстройства [65].

По данным обзора Kolkhir P et al. у $\geq 10\%$ пациентов с ХСК обнаружены анти тиреоидные антитела (анти тиреоидная пероксидаза и анти тиреоглобулин) (3.7-37.1% в 24 исследованиях). Антинуклеарные антитела (ANA) обнаружены у 0–31.9% в 38 исследованиях. Обнаружение ревматоидного фактора (РФ), анти-dsDNA, антител к париетальным клеткам, анти-SSA, анти-SSB, анти-Sm и антител к транскламиназе составило 0–19% [212].

Уровни ANA, РФ, анти-ТГ, антител к париетальным клеткам, но не анти-dsDNA и антикардиолипиновые антитела, были значительно выше, чем в контрольной группе. Интересным представляются сведения о начале заболевания ХСК и аутоиммунными заболеваниями. Для многих аутоиммунных заболеваний характерен возраст начала между 20–40 годами, как и для ХСК. Известно, что женщины чаще болеют ХСК, они же чаще рискуют заболеть СКВ и аутоиммунным тиреоидитом [212]. Популяционное исследование, охватившее 12.000 человек, проведено в Израиле. Установлено, что женщины с ХСК

значительно чаще страдали ревматоидным артритом, синдромом Шегрена, целиакией, диабетом 1 типа, системной красной волчанкой, нежели пациенты бех ХСК. Для мужчин эти различия наблюдались, но не достигали статистически достоверных различий [112] (Рисунок 3).

Наиболее частая аутоиммунная коморбидность при ХСК



Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review P. Kolhir, E. Borzova, C. Grattan et al//J. Autoimmunity Reviews. 2017. Vol. 16. P. 1196-1208.

Рисунок 3 – Наиболее частая аутоиммунная коморбидность при ХСК

Еще одним свидетельством аутоиммунного механизма ХСК является эффективное лечение пациентов ХСК иммуносупрессивными и иммуномодулирующими препаратами и методами лечения (циклоспорин, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин [389].

В статье «Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020» обозначен суммарный комплекс результатов многочисленных исследований, положивших начало поискам биомаркеров течения, ответа на терапию, этиологии крапивницы. Эти данные пока не могут служить валидированными биомаркерами, пока не все результаты исследований в этом

направлении согласуются, но это начало выявления эндотипов хронической крапивницы. В целом, для крапивницы типа I характерно наличие ауто-IgE (против TPO, TG, TF, IL-24, dsDNA), для крапивницы IIb ауто-IgG (против IgE, FcεRI); более тяжелое течение заболевания и тенденция к более длительному течению характерны для крапивницы типа IIb; крапивнице типа IIb чаще сопутствуют аутоиммунные заболевания, а крапивнице типа I – аллергические; уровень общего IgE низкий при крапивнице типа IIb, нормальный или повышенный при крапивнице типа I, базопения и эозинопения, СРБ, ANA чаще наблюдаются у пациентов с крапивницей типа IIb, ответ на H1-антигистаминные ниже у пациентов с крапивницей типа IIb, эффект лечения омализумабом чаще встречается у пациентов с крапивницей типа I, пациенты с крапивницей типа IIb медленно «отвечают» на лечение омализумабом, иммуносупрессивная терапия может быть эффективна при крапивнице IIb типа.

1.5. Нарушения коагуляции

Asero R et al. наблюдали положительный тест с аутологичной плазмой у некоторых пациентов ХСК с отрицательным тестом с аутологичной сывороткой [74], что побудило исследовать систему коагуляции у пациентов с ХСК. В некоторых исследованиях показана активация коагуляционного каскада с вовлечением внешнего (во-первых) и внутреннего (во-вторых) пути у пациентов с ХСК, отражающая активность болезни [74, 71, 75, 355].

Похоже, что этот процесс может быть запущен гиперэкспрессией тканевого фактора активированными эозинофилами и коррелирует с активностью заболевания [116]. IgG аутоантитела к низко-аффинным IgE рецепторам FcεRII/CD23, присутствующим на поверхности эозинофилов определяются у значительной части пациентов (около 65%) с ХСК [293] и могут быть вовлечены в активацию этих клеток с высвобождением основного протеина и других медиаторов, вызывающих высвобождение медиаторов из тучных клеток.

Вероятно, эозинофилы играют роль у тех пациентов с ХСК, которые имеют IgG антитела против FcεRII, не против FcεRI и IgE [69]. Образующийся в процессе активации коагуляционного каскада тромбин вызывает повышение сосудистой проницаемости и в экспериментальных моделях – дегрануляцию ТК [73]. Впервые было показано, что при ХСК были повышены несколько маркеров, таких как протромбиновый фрагмент F1+2 [74] активированный фактор VII [71]. Этим можно объяснить повышение уровня D-димера из-за фибринолиза, который в свою очередь является следствием коагуляционного каскада [75]. Уровни D-димера коррелируют с тяжестью крапивницы и могут быть маркерами отсутствия ответа на антигистаминные препараты [67].

В недавних работах Yanase et al [378] изложены обоснования новых вариантов активации ТК. Исследователи продемонстрировали, что внутрисосудистое высвобождение гистамина вместе с инфекционным стимулом, вызывающим активацию Toll-подобного рецептора, может синергически вызывать экспрессию тканевого фактора эндотелиальными клетками и, тем самым, обеспечивать активацию системы свертывания [379, 378], что по предположению Yanase et al [379, 378], приводит к экстравазации плазмы и последующей активации тучных клеток кожи через активированные протеазой рецепторы. Этим можно объяснить быстрое развитие крапивницы при бактериальных и вирусных инфекциях, но не объясняет длительное хроническое течение заболевания (Рисунок 4).

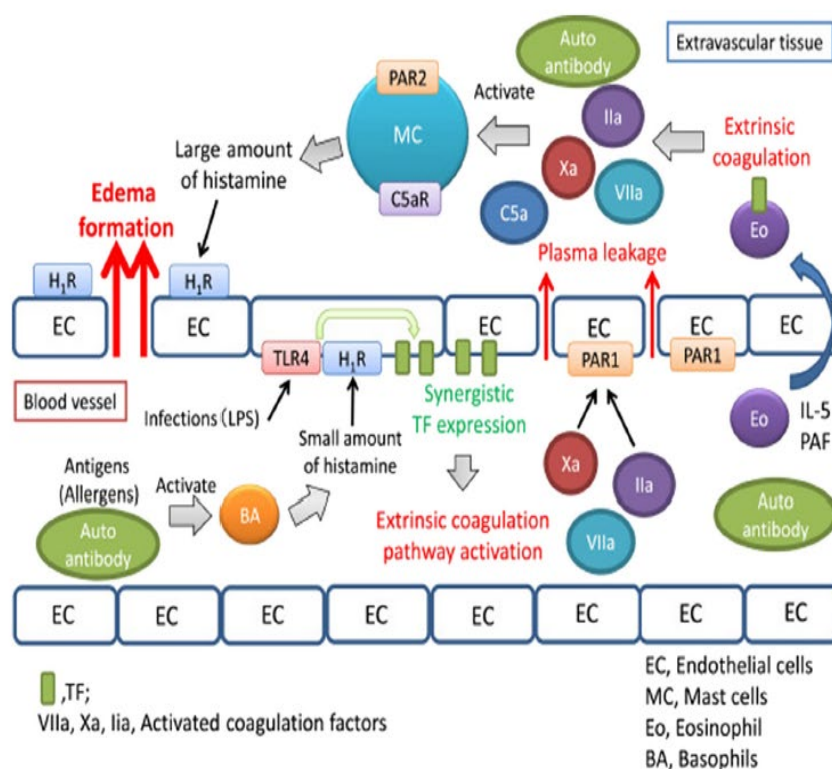


Рисунок 4 – Вероятные пути, связывающие активацию коагуляционного каскада с бактериальной инфекцией [379]

1.6. Генетические аспекты патогенеза хронической спонтанной крапивницы

1.6.1. Главный комплекс гистосовместимости

Главный комплекс гистосовместимости (МНС – Major Histocompatibility Complex) или система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA – Human Leucocyte Antigens) является одной из наиболее полиморфных генетических систем. Эта система выполняет в организме человека ряд функций, важнейшими из которых являются генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза, нарушение которого лежит в основе таких патологических процессов, как аутоиммунные заболевания и развитие опухолей [1]. Гены HLA осуществляют контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных (в том числе измененных

собственных) клеток, запуск и реализацию иммунного ответа и, в целом, обеспечивают выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [49]. Многообразие указанных функций обеспечивается особенностями строения системы HLA [92]. Гены HLA расположены на коротком плече 6 хромосомы. Этот регион разделен на классы в порядке их открытия (I, II, III). Гены I и II классов регулируют реакции иммунного ответа и клеточное взаимодействие [50]. HLA-A, HLA-B, HLA-C – локусы хромосомы, гены которых контролируют синтез классических молекул (антигенов) I класса человека [5]. Кроме этого, в I класс системы HLA входит еще 18 генов. Гены III класса ответственны за белки, принимающие участие в реакциях врожденного иммунитета (белки системы иммунитета C2 и C4, Bf – пропердиновый фактор, острофазные белки, фактор некроза опухоли, CYP 21) [5, 50]. Гены HLA II класса кодируют молекулы, экспрессированные на клетках, участвующих в иммунном ответе, осуществляя взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером. Помимо известных локусов HLA-DR, –DQ и –DP, описаны HLA-DOB, HLA-DNA, HLA-DM, LMP и TAP. Последние три обеспечивают процессинг и экспрессию HLA-антигенов на поверхности клеток [50]. Один из генов HLA-DR локуса – DRB1 – наиболее полиморфный и имеющий максимальное количество установленных специфичностей в классе II, собственно и является основным геном иммунного ответа человека. Одна из особенностей системы HLA – экстремально высокий аллельный полиморфизм для представления всего разнообразия пептидов, что является механизмом варибельности и естественного отбора человека как вида [48]. Необходимо отметить важность популяционного или межэтнического полиморфизма HLA. Это понятие отражает количество HLA-специфичностей, встречаемых в той или иной популяции [50]. В основе участия HLA-специфичностей в развитии аутоиммунной патологии лежит феномен антигенной мимикрии, т.е. сходства участков возбудителей инфекционных заболеваний с участками HLA-специфичностей. После повторного инфицирования лица с нормальным противоинфекционным иммунитетом может

развиваться агрессия на собственные структуры (аутоантигены) организма, если в геноме этого организма присутствуют участки общие с участками инфекционного агента. HLA маркеры развития аутоиммунных заболеваний являются индукторами аутоиммунных процессов.

Выделение групп больных ХК с определенным HLA типом может позволить обосновать терапию с учетом предполагаемого аутоиммунного генеза ХК.

Для изучения полиморфизма системы HLA класса II используется, в основном, анализ особенностей распределения DRB1 гена. Объяснением этого может служить значительно более выраженный полиморфизм гена DRB1, по сравнению с DQA1 и DQB1 генами.

Целый ряд тяжелых заболеваний человека ассоциирован с наличием в его геноме тех или иных аллельных вариантов HLA генов. Почти все изученные аутоиммунные заболевания ассоциированы с тем или иным вариантом генов системы HLA (DR3, DRB1-*04 – аутоиммунный тиреоидит; DRB1-*03 болезнь Грейвса; DR3, DR4 – болезнь Аддисона; DR3, DR4, DR8 – аутоиммунный гепатит; варианты в разных популяционных группах DR1, DR3, DR4, DR9, DR10-ревматоидный артрит; DR1, DR8-анкилозирующий спондилит; DR3 и сцепленные варианты DQA1*0501 DQB1*0201 – системная красная волчанка) [7]. М.Н. Болдырева ввела понятие «функционального» генотипа. DRB1-специфичности *01, *03, *04, *08, *09, *10, составляют группу, маркирующую развитие аутоиммунного заболевания, в частности СД I типа. Варианты гена DRB1 *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16 являются протекторами аутоиммунитета, не ассоциированными с аутоиммунными заболеваниями. «Функционально» гомозиготный генотип содержит разные варианты однонаправленных вариантов генов, ассоциированных как с предрасположенностью, так и с устойчивостью к развитию аутоиммунного заболевания. «Функциональная» гетерозигота предполагает наличие вариантов разнонаправленных генов (один маркирующий предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии, другой – к

устойчивости) [8]. Опубликованы данные генетического исследования больных сахарным диабетом I типа (СД I), являющегося наиболее широко распространенным и наиболее изученным мультифакториальным заболеванием человека, с четко установленной аутоиммунной природой, имеющего выраженную генетическую основу. Предрасположенность к развитию СД I типа определяется наличием в генотипе не менее двух HLA DRB1 «маркеров». Отсутствие в генотипе хотя бы одного DRB1 «маркера», и, особенно, полное их отсутствие, делает развитие СД I чрезвычайно маловероятным событием. Все «маркерные» варианты гена DRB1(*01,*03,*04,*08,*09,*10) имеют значение для реализации предрасположенности к СД I, но DRB1*03 и *04 являются наиболее распространенными из перечисленных вариантов гена DRB1, выявленных при обследовании больных СД I [9].

Для определения степени предрасположенности к тому или иному заболеванию используют показатель относительного риска (ОР), определяющий, во сколько раз выше вероятность заболевания у человека, имеющего конкретную специфичность в генотипе, по сравнению с человеком, у которого ее нет. Значимыми положительными ассоциациями являются такие, ОР которых равен или выше 2,0 [2].

Наиболее очевидные доказательства связи системы HLA с участием аутоиммунных механизмов в развитии ХСК представлены в работах зарубежных и отечественных авторов по изучению частотного распределения гена DRB1 у этой группы пациентов. По данным нашей работы, в которой проведен сравнительный анализ пациентов с ХСК, с острой аллергической крапивницей и группой здорового контроля. Относительный риск для специфичности DRB1*04 у пациентов с ХСК составил 2,33 [13].

В исследовании O'Donnell и соавторами достоверно установлена повышенная частота встречаемости специфичности DRB1*04 у больных с доказанным аутоиммунным генезом хронической крапивницы (ХК) по сравнению с группой контроля [278]. Аналогичные данные были получены в исследовании

Oztas и соавторов, показавшим практически двукратное увеличение встречаемости специфичности DRB1*04 у больных ХК в сравнении с контрольной группой [284, 95]. HLA-DRB1*04 аллель с повышенной частотой встречается при ряде других аутоиммунных расстройств, включая ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа и рассеянный склероз. Тем не менее, эти данные не были воспроизведены в больших популяционных исследованиях, а в других исследованиях отмечалось увеличение частоты HLA-DRB1 *09 [78] и HLA DRB1*12 [78, 10778] среди пациентов с ХСК.

HLA аллель DRB1*0301 идентифицирована как сильный маркер для БА с гиперчувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК), так как пациенты с этим аллелем демонстрируют такие типичные характеристики, как снижение FEV1 и риносинусит с назальными полипами [110].

Аллели HLA DRB1* 1302 и HLA-DB1* 0609 чаще встречаются у пациентов с крапивницей с непереносимостью АСК, чем у пациентов с БА с гиперчувствительностью АСК и здорового контроля, предполагая связь этих двух маркеров с крапивницей с непереносимостью АСК [208].

1.6.2. Однонуклеотидные полиморфизмы

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) – изменение в генетической последовательности, которое затрагивает только один из основных строительных блоков – аденин (А), гуанин (G), тимин (Т) или цитозин (С) – в сегменте молекулы ДНК и встречается у более, чем 1 процента населения. Примером SNP является замена G на C в нуклеотидной последовательности AACGAT, в результате чего получается последовательность AACCAT. ДНК человека может содержать много SNP, поскольку эти вариации происходят со скоростью один на каждые 100–300 нуклеотидов в геноме человека. Примерно 90 процентов существующих генетических изменений являются результатом SNP. Хотя большинство вариаций не изменяют клеточную функцию и, следовательно, не

оказывают существенного влияния, было обнаружено, что некоторые SNP способствуют развитию определенных заболеваний и, например, влияют на физиологические реакции на лекарственные средства. Часто SNP не связаны с признаком напрямую, однако плотность их распределения в геноме (примерно 1 на 300 п.н.) позволяет отобрать те из них, которые расположены вблизи от генетической вариации, непосредственно влияющей на свойства продукта гена, и наследуются вместе с ней в составе единого локуса [46].

PTPN22 (rs3811021, rs1310182, rs2488457, rs2476601) полиморфизм: PTPN22 кодирует фермент тирозинфосфатазу, которая функционирует как ключевой фермент иммунного гомеостаза. Ген, кодирующий протеинтирозинфосфатазу рецепторного типа 22 (PTPN22) сопряжен со многими аутоиммунными заболеваниями и имеет вероятное отношение к ХСК. Одним из ключевых моментов в патогенезе аутоиммунных заболеваний является регуляция Т-клеточного ответа. Фосфорилирование белка тирозина, важный механизм клеточной сигнальной трансдукции, регулируется действием обеих протеинтирозинкиназ (РТК) и протеинтирозинфосфатазы (РТФ). Вследствие их потенциальной патогенной роли при заболеваниях человека гены, кодирующие РТФ, считаются хорошими кандидатами для изучения аутоиммунных заболеваний [229]. Ген PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase-22) расположен на хромосоме 1p13.3-p13.1. Изучены следующие мутации: с.602С> Т, с.788G> А, с.796С> Т, с.878_881delAGAT, с.1042delA, с.1337G> А, с.2242А> G, ассоциированные с аутоиммунными заболеваниями.

Однонуклеотидный полиморфизм PTPN22, 1858С> Т (rs2476601), нарушает мотив взаимодействия в белке и является наиболее важным не-HLA генетическим фактором риска ревматоидного артрита и вторым по значимости генетическим фактором риска для ювенильного идиопатического артрита. PTPN22 является примером общего аутоиммунного гена, влияющего на патогенез системной красной волчанки, васкулита и других аутоиммунных заболеваний [342]. По данным обзора Peter K. Gregersen кроме сахарного диабета I типа и

ревматоидного артрита, RTPN22 620W (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)) аллель ассоциирована с болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом) и тиреоидитом Хашимото (хроническим аутоиммунным тиреоидитом), миастенией Гравис. Неубедительные данные получены Р.К. Gregersen et al. в отношении ювенильного ревматоидного артрита, болезни Аддисона и витилиго [185]. В работе Jagiello et al. исследовался полиморфизм RTPN22 у 199 пациентов с гранулематозом Вегенера и у 399 здоровых доноров. Частота аллеля RTPN22 620W была значительно увеличена у пациентов с гранулематозом Вегенера, с выявленными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), по сравнению со здоровым контролем ($P < 0,001$). Ассоциация была особенно выражена для пациентов с генерализованной формой гранулематоза Вегенера) [189]. Не получено доказательств связи RTPN22 полиморфизма и псориаза [185], артериита Такаясу [267].

Обнаружено, что полиморфизм гена RTPN22 связан с хронической крапивницей [99]. Brzoza Z. et al. провели исследование в польской популяции. В исследование были включены 91 пациент с ХК с положительным результатом кожного теста с аутологической сывороткой и 100 здоровых добровольцев. У всех субъектов были генотипированы полиморфизмы rs3811021, rs1310182 и rs2488457.

Авторы обнаружили более высокую распространенность аллеля – 1123 С среди пациентов с ХК. Никаких различий в распределении аллелей и генотипов в других проанализированных полиморфизмах обнаружено не было. Исследование гаплотипа трех SNP выявила статистически значимую ассоциацию ХК и rs2488457С, rs1310182Т и rs3811021Т. Полиморфизм гена RTPN22 (1858С> Т) нарушает Т-клеточную передачу сигналов и может влиять на развитие аутоиммунных механизмов и стимулировать провоспалительные реакции. Palikhe et al. исследовали в корейской популяции связь между полиморфизмом гена RTPN22 и сывороточными специфическими IgE-антителами к токсину синдрома

токсического шока 1 (TSST-1) и стафилококковому энтеротоксину А (SEA). В настоящее исследование были включены пациенты с ХК (n = 409) и здоровые доноры (n = 388). Были генотипированы пять однонуклеотидных полиморфизмов RTPN22, -1123G> C, 1858C> T, 13145A> G, 14943C> T и 20628A> G. Не выявлено никаких существенных различий в частоте генотипа или гаплотипа этих полиморфизмов между двумя группами. У пациентов с ХК, несущих генотип GG при 20628A> G (P = 0,035) или гаплотипе 3 [GGG] (P = 0,047), была значительно более высокая распространенность сывороточного специфического IgE к TSST-1 по сравнению с носителями. Сходным образом, генотип СТ/ТТ при 14943C>Т имел значительно более высокую распространенность сывороточного специфического IgE к SEA (P = 0,045). Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена RTPN22 при 20628A> G и 14943C> T может усиливать сывороточно-специфические IgE-ответы на TSST-1 и SEA, что может способствовать развитию ХК [286]. Генотип rs2476601 (A; A) связан с двукратным риском развития ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Генотип rs2476601 (A; G) связан с повышением риска многих аутоиммунных заболеваний. Генотип rs2476601 (G; G) связан с обычным риском аутоиммунных заболеваний.

ALOX5 rs2115819 полиморфизм: выявление ALOX5 (Arachidonate 5-lipoxygenase) полиморфизма имеет значение в диагностике повышенной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте (АСК). Непереносимость АСК и/или других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) связана с ингибированием циклооксигеназы аспирином или другими НПВС, приводящим к усилению выработки лейкотриенов (ЛТ), активных медиаторов воспаления, синтезирующихся из арахидоновой кислоты. У 20-30% пациентов с ХСК возникает обострение крапивницы и ангиоотечков после приема НПВС [163], в то время как в здоровой популяции крапивница и ангиоотеки возникают после НПВС у 1-6% субъектов [346]. У пациентов с ХК базальный уровень экскреции ЛТ Е4 с мочой выше в случае непереносимости АСК, чем без нее [163]. Choi JH et al. [111]

и другие авторы [324, 323] показали значение полиморфизма генов, имеющих отношение к ЛТ у пациентов с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к АСК. В исследовании S.-H. Kim et al. [310] авторы изучали генетический полиморфизм 8 кандидатных СНП четырех генов, имеющих отношение к ЛТ: *ALOX5* (5-lipoxygenase), *ALOX5AP* (5-lipoxygenase activating protein), *PTGS2* (cyclooxygenase 2) and *LTC4S* (LTC4 synthase), у 101 пациента ХСК с непереносимостью АСК по сравнению с 95 пациентами с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к АСК и 123 здоровыми добровольцами в корейской популяции.

Среди 8 СНП четырех связанных с ЛТ генов полиморфизм *ALOX5* в положениях – 1708 G> A показал значительную разницу в частоте генотипа у пациентов с ХК и бронхиальной астмой с гиперчувствительностью к АСК ($p = 0,01$). Кроме того, достоверные различия наблюдаются в частотах двух гаплотипов *ALOX5* между группой ХК и группой бронхиальной астмы ($p < 0,05$). Однако не было никаких различий по частоте аллеля, генотипа или гаплотипа *ALOX5* между группой ХК и группой здорового контроля. Эти результаты подтверждают, что *ALOX5* имеет различный вклад в два основных клинических патогенеза, связанных с чувствительностью к АСК [310]. По данным N.S. Palikhe et al. *ALOX5* более значимый маркер для БА с непереносимостью АСК, чем ХК с непереносимостью АСК [268]. В этом исследовании проанализированы шесть СНП, представленные тремя генами, кодирующими высокоаффинный рецептор для IgE. Показано, что частота – 344T аллеля, кодирующего FcεRI значительно выше у пациентов с ХК с гиперчувствительностью к АСК (- 344T>C). К тому же показано, что пациенты с ХК и гиперчувствительностью к АСК с генотипом СТ демонстрируют более выраженное гистаминовысвобождение, обусловленное анти-IgE, чем те же пациенты с генотипом СС [80].

Ряд генов, связанных с гистамином, таких как гены, кодирующие гистамин-N-метилтрансферазу (HNMT), рецептор гистамина типа 1 (HRH1) и рецептор гистамина типа 2 (HRH2), исследовались у пациентов с ХК с

гиперчувствительностью с АСК и нормальным контролем. Не было обнаружено существенной связи между этими генами и фенотипом с гиперчувствительностью с АСК в корейской популяции; однако полиморфизм HNMT 939A> C был связан с гиперчувствительностью с АСК посредством регуляции ферментативной активности и содержания гистамина [268].

CTLA-4 (rs231775, rs3087243) полиморфизм: ОНП rs231775 известен в литературе как +49A>G (или CTLA-4 A49G), полиморфизм гена CTLA4. Полиморфизмы ассоциированы с несколькими аутоиммунными заболеваниями, особенно аутоиммунным тиреоидитом и некоторыми другими расстройствами. CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), белковый продукт, участвующий в регуляции активности Т-лимфоцитов и, следовательно, в развитии аутоиммунных процессов (сахарного диабета [15], аутоиммунного панкреатита [4], аутоиммунного гипотиреозидизма [294] и других аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [119, 182], ANCA-ассоциированного васкулита [125]. В исследовании Максимовой Ю.В. и соавт. Обнаружена ассоциация полиморфизма rs231775 гена CTLA-4 с атопическим дерматитом у женщин [56]. По результатам метаанализа, проведенного Virlea SA и соавт., ассоциация полиморфизма rs231775 гена CTLA-4 наиболее связана с витилиго; однако, эта связь, кажется, просеживается в подгруппе пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями [91].

Носительство генотипа AA повышает риск развития СД у женщин [15, 305, 306]. Brzoza Z. с соавт. исследовали CTLA-4 A49G полиморфизм у 128 пациентов с ХСК и 101 здоровых доноров. Не найдено статистически значимых различий в генотипе пациентов с ХСК и здоровых доноров, более того, не выявлено ассоциаций между CTLA4 полиморфизмом и тяжестью крапивницы, длительностью заболевания [381].

Генотип CTLA-4 rs231775 (A; A) не связан с повышенным риском аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Генотип CTLA-4 rs231775 (A; G) связан с 1,5 кратным повышением риска аутоиммунного заболевания

щитовидной железы. Генотип CTLA-4 rs231775 (G; G) связан с 2.3х кратным риском тиреоидита Хашимото, 1.47х кратным риском болезни Грейвса.

ОНП rs3087243 также известен в литературе как полиморфизм CT60 G> A или + 6230G> A, и расположен в гене CTLA4. Рассматривается как фактор риска развития сахарного диабета I типа [182], ревматоидного артрита [290].

TNF (rs361525, rs1800629) полиморфизм: фактор некроза опухоли-альфа (TNF-alpha), активный провоспалительный цитокин высвобождается из человеческих тучных клеток и других клеток у пациентов с ХСК. Два полиморфизма TNF- α 1031T>C и -863C>A могут иметь отношение к развитию аспирина-индуцированной крапивницы и TNF- α (G/A -308, G/A -238) к развитию ХИК [187, 357].

Исследование 160 польских пациентов с псориазом показало, что частота аллеля rs361525 (A) была значительно увеличена (16,8% против 3,1%, $p = 0,000017$, отношение шансов 8,79, CI: 2,606–29,678) [271].

Мета-анализ около 2500 пациентов в совокупности показал, что аллель rs1800629 (A) был связан с повышением риска астмы в 1,46 раза [63]. В исследовании 235 португальских пациентов генотип rs1800629 (A; A) был связан с более высокой встречаемостью болезни Крона с отношением шансов 3,0 (ДИ: 1,2–7,2). У этих гомозигот также было больше осложнений, связанных с заболеванием [137]. Метаанализ 10 исследований случаев болезни Грейвса, показал, что у носителей rs1800629 (A) чаще выявлялся гипертиреоз [226]. Метаанализ 21 исследования показал, что в европейских популяциях аллель rs1800629 (A) связан с повышенным риском системной красной волчанки (СКВ). У европейцев соотношение вероятностей для генотипа (A; A) составляло 4,0, CI: 2,5–6,4, $p < 0,001$. Никакой ассоциации не было обнаружено в популяциях азиатского происхождения [223].

1.7. Обследование пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Обследование больных ХСК является не вполне решенной проблемой для клиницистов. Несмотря на четкую позицию современных согласительных документов о минимальном объеме обследования [353]. В российских клинических рекомендации по ведению крапивницы приведены те же схемы обследования [4] остаются неясными вопросы о дополнительном обследовании «трудных» пациентов с ХСК. При проведении дополнительных лабораторных тестов *ex juvantibus* увеличивается шанс выявления случайных отклонений результатов от референсных значений и обнаружения бессимптомных состояний и заболеваний, которые могут привести к развитию и персистенции крапивницы. Кроме того, расширенное обследование не оставляет пациента и врача неудовлетворенным «неполным» обследованием. С другой стороны, слишком широкое обследование может привести к неоправданным с диагностической и/или экономической точек зрения потерям и снижению комплаентности пациента в случае отсутствия «находок» [219].

В большинстве случаев диагноз ХК достаточно легко подтверждается типичными анамнезом и клиническими симптомами, то есть спонтанно возникающими зудящими волдырями и/или ангиотеками в течение 6 недель и более. Для постановки диагноза может потребоваться фотодокументация, т. к. симптомы могут отсутствовать во время приема специалиста. Подтверждение диагноза ХСК – основная (первая) цель диагностического обследования. Согласно отечественным и международным согласительным документам по ведению крапивницы [353]. В российских клинических рекомендации по ведению крапивницы приведены те же схемы обследования [4], кроме тщательно собранного анамнеза болезни и жизни требуется проведение исследования общего клинического анализа крови, СОЭ и СРБ. В основном, результаты этих исследований дают возможность исключить системное воспаление, характерное для редких состояний и заболеваний, сопровождающихся волдырями и

ангиоотеками, т.е. для проведения дифференциальной диагностики, являющейся второй целью обследования пациентов с ХСК [4, 353]. В международной практике обследование рекомендуется проводить в соответствии с принятым в 2018 году Европейским согласительным документом по определению, классификации и диагностике крапивниц [353]. Рекомендуемые диагностические тесты представлены в таблице 1 [353]. В российских клинических рекомендациях по ведению крапивницы приведены те же схемы обследования [4]. В настоящее время осуществляется переход к обследованию в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями.

Таблица 1 – Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной крапивницей [353]

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Спонтанная	Острая спонтанная	Не показано	Не показано
	Хроническая спонтанная	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, <i>Helicobacter pylori</i>), паразитарной инвазии [211, 183, 264]; атопии; гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер [70]; антинуклеарные антитела; С3/С4-компоненты комплемента; белковые фракции

Таблица 2 – Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов с индуцируемой крапивницей [адаптировано из 384]

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование в зависимости от анамнеза и проведения дифференциальной диагностики
Индуцируемая крапивница	Холодовая	Холодовой провокационный тест (кубик льда)	Клинический анализ крови и СОЭ/СРБ, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением	Нет
	Тепловая	Тепловой провокационный тест (теплая вода)	Нет
	Солнечная крапивница	УФ и видимый свет разной длины волны	Исключить другие фотодерматозы
	Симптоматический дермографизм	Механическое воздействие (например, нанесение штрихов шпателем)	Клинический анализ крови, СОЭ/СРБ
	Вибрационная крапивница	Провокационный тест, например, с лабораторным вибратором	Нет
	Аквагенная крапивница	Влажная одежда, температуры тела на 20 мин.	Нет
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка (тредмил или велоэргометрия и горячая ванна. Установление порога	Нет
	Контактная крапивница	Кожные провокационные тесты, например, prick/patch-тесты	Нет
Примечание – Необходимо отменить антигистаминные ЛС за 48 ч. до проведения тестов			

Международная практика предусматривает проведение тестов, выявляющих пороговую чувствительность к триггеру, с помощью специальных медицинских приборов, недоступных в рутинной практике российских врачей.

В настоящее время нет тестов, которые могли бы подтвердить диагноз аутоиммунной крапивницы I типа. Тест выявления аутоантител, активирующих тучную клетку, тесты с базофилами доступны в специализированных центрах. Аутоиммунную крапивницу IIb типа можно предположить в случае положительных тестов с аутосывороткой, базофильных тестов (теста активации базофилов (basophil activation test (BAT), исследования высвобождения гистамина из базофилов (basophil histamine release assay [BHRA]) или выявления IgG-аутоантител против IgE или FcεRI (Western blot или ELISA) [330].

Крапивница и ангиоотеки могут быть симптомами целого ряда заболеваний: аутовоспалительных, многоформной экссудативной эритемы, уртикарного васкулита, Т-клеточной лимфомы кожи, ранней локализованной формы клещевого боррелиоза, полиморфных высыпаний беременных, фиксированных лекарственных высыпаний, аутоиммунного прогестеронового дерматита, ретикулярного эритематозного муциноза, системной красной волчанки (СКВ), системного и кожного мастоцитоза, синдрома моноклональной активации тучной клетки, уртикарной формы буллезного пемфигоида [19].

При подозрении на *уртикарный васкулит (УВ)* необходимо уточнить время сохранения волдырей (при УВ элементы сохраняются более 24 часов), наличие резидуальной гемосидериновой гиперпигментации, признаков и симптомов системного воспаления (СОЭ, СРБ, мышечно-суставные боли, субфебрилитет). УВ – форма лейкоцитокластического васкулита, поражающего мелкие и средние сосуды. УВ может развиваться в ассоциации с аутоиммунными расстройствами, вирусными гепатитами, как паранеопластический синдром. Пациенты с гипокплементемией, значительно повышенной СОЭ, как правило, имеют более тяжелые органые проявления [97]. Золотым стандартом диагностики является гистопатологическое исследование биоптата кожи с признаками

периваскулярного инфильтрата, состоящего из нейтрофилов, нейтрофильного детрита, повреждения мелких сосудов (отек эндотелия, отложения фибрина) [260]. Лабораторное обследование включает исследование комплемента, серологические тесты, для исключения гепатитов В и С, электрофорез белков сыворотки крови, выявление антинуклеарных антител, ревматоидного фактора, криоглобулинов [260].

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (семейный холодовый аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла-Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA) – редкие аутовоспалительные заболевания, ассоциирующиеся с крапивницей. Общие симптомы криопирин-ассоциированных периодических синдромов включают незудящие уртикарные высыпания и лихорадку, появляющиеся у детей или во второй декаде жизни. В период обострения и ремиссии могут наблюдаться ускорение СОЭ, повышение СРБ, лейкоцитоз, поликлональная гипергаммаглобулинемия. Провокационный тест с кубиком льда вызовет крапивницу у пациентов с семейным холодовым аутовоспалительным синдромом (FCAS), но может не вызвать у пациентов с другими формами криопирин-ассоциированных периодических синдромов. Криопреципитаты не выявляются. Результат кожной биопсии – амилоидные депозиты в потовых железах и более типичные периваскулярные и/или интерстициальные нейтрофильные и моноцитарные инфильтраты в сосочковом слое кожи [260].

Синдром Шницлер характеризуется хроническими уртикарными высыпаниями, лихорадкой, артралгиями, артритами, болями в костях, лимфаденопатией, IgM гаммопатией. Как правило, высыпания сохраняются более длительное время, чем при ХСК, зуд выражен менее интенсивно. Биопсия малоинформативна. Выявляется повышение СОЭ, иногда лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия. Наблюдается системный амилоидоз и развитие лимфопролиферативных заболеваний [304]. *Кожный мастоцитоз* – наиболее распространенная и частая форма мастоцитоза, поражающая преимущественно детей [181]. Пациенты с этой

формой мастоцитоза обычно имеют нормальный уровень триптазы в сыворотке. Эта форма имеет тенденцию к спонтанному регрессу. Особенностью кожного мастоцитоза является коричневая пигментация элементов, расчесывание которых может вызвать появление волдыря (симптом Дарье) и отсутствие поражения кожи головы, ладоней и стоп. Кожный мастоцитоз может ассоциироваться с другими симптомами активации тучных клеток, такими как приливы, зуд и спонтанное мочеиспускание. Диагноз кожного мастоцитоза формируется на основании типичной клинической картины и выявляемых в биоптатах мультифокальных инфильтратов как минимум 15 или более тучных клеток. Повышение уровня общей триптазы, эпизоды тошноты, потери сознания, покраснения кожных покровов, тахикардии, указывают на системный мастоцитоз и требуют проведения рентгенологического исследования костей, ультразвукового исследования органов брюшной полости, гастродуоденоскопии с биопсией костного мозга [370].

Синдром Свита (Острый Фебрильный Нейтрофильный Дерматоз) поражает преимущественно женщин, характеризуется острым началом с лихорадкой, недомоганием, миалгией, появлением папул и узелков, сливающихся с образованием отечных бляшек. Синдром Свита может быть связан с инфекцией дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта, вакцинацией, может быть проявлением паранеоплазии [97]. В периферической крови выявляется лейкоцитоз более $10000/\text{мм}^3$, увеличение количества нейтрофилов, повышение СОЭ и СРБ [19].

Фиксированные лекарственные высыпания характеризуются возникновением элементов в одном и том же месте при повторном применении виновного лекарственного средства. Причинами фиксированных высыпаний могут быть НПВП, сульфаниламиды, тетрациклины, барбитураты и т.д. Кожные элементы при фиксированных, лекарственных высыпаниях на разных этапах могут напоминать уртикарные. Высыпания сопровождаются зудом и жжением и способны сохраняться до трех недель. При дифференциальной диагностике

ведущее значение отводится сбору фармакологического анамнеза и тщательному физикальному обследованию. В случае неясного диагноза может помочь биопсия кожи [217].

Буллезный пемфигоид – аутоиммунное заболевание с формированием субэпидермальных пузырей. Поражает преимущественно лиц старше 60 лет. Нечасто у пациентов возникают уртикарноподобные элементы с зудом. Они имеют серпигиозный характер. Диагноз буллезного пемфигоида требует проведения биопсии кожи и прямых иммунофлуоресцентных исследований.

Кожная красная волчанка при подостром течении может проявляться уртикарноподобными элементами с ощущением жжения чаще, чем с зудом. Эти элементы появляются на открытых участках тела после солнечной экспозиции и могут быть по ошибке приняты за крапивницу. Для подтверждения диагноза кожной красной волчанки и разных ее вариантов может потребоваться биопсия кожи, прямая иммунофлуоресценция образца кожи, выявление антинуклеарных антител [108]. У пациентов с *изолированными ангиотеками* необходимо исключать брадикинин-опосредованные состояния: ангиоотек, вызванный ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, наследственные и приобретенные ангиоотеки, связанные с дефицитом С1-ингибитора. Если для пациентов, у которых ангиоотеки связаны с ингибиторами АПФ достаточно отменить препарат, то у пациентов с подозрением на наследственный и приобретенный ангиоотек требуется исследование системы комплемента (уровень С4 компонента, концентрации и функции С1 ингибитора) и дополнительно для приобретенного ангиоотека антитела к С1q, С1-ингибитору [261]. Этот неполное перечисление заболеваний, подлежащих дифференциальной диагностике с ХСК, иллюстрирует возможный спектр расширенного обследования по показаниям. И выявление у пациента дополнительных к стандартным симптомам крапивницы может оправдать это расширенное обследование.

Третьей целью обследования пациентов с ХСК является выявление сопутствующих состояний, которые могут вызывать персистенцию заболевания,

его обострение путем активации тучной клетки. Так, назначение диеты является как диагностической, так и лечебной процедурой. Нет доказательной базы эффективности гипоаллергенной диеты у пациентов с ХСК. Эффективность этой диеты сильно различается в разных исследованиях из-за проблем с организацией этих исследований, в частности отсутствия хорошо спланированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

Некоторые лекарственные средства могут вызвать активацию тучной клетки через IgE и не-IgE-опосредованные механизмы. IgE-опосредованная активация тучной клетки редко бывает причиной ХСК. Прием НПВС может вызывать обострение заболевания у 28% пациентов с ХСК [261].

Рутинный поиск вирусных инфекций, таких как гепатит В и С не рекомендован в связи с тем, что вирусы не могут модулировать активность ХСК [388].

Для пациентов с ХСК и подтвержденной хеликобактерной инфекцией характерно более тяжелое течение заболевания [210].

Паразитарные инфекции могут иметь значение при коморбидности около 10%, как установлено в систематическом обзоре Kolkhir P. и соавторов [211]. В этой группе наиболее частыми паразитарными инфекциями были анизакидоз, токсокароз, фасциолез, стронгилоидоз и бластоцистоз, и лечение привело к улучшению в среднем у одной трети пациентов в нескольких исследованиях [211]. Nameed и соавт. [172] связали крапивницу с персистенцией амебной формы *blastocystis hominis*. Более того, 60% этих пациентов ответили на однократный курс метронидазола и 100% на два курса. Nahshoni и соавт. предложили эмпирическую противогельминтную терапию пациентов с ХСК, возвращающихся из путешествия в регионы с повышенным риском гельминтной инвазии [269]. Пребывание пациентов в эндемичных регионах, профессия, связанная с риском заражения гельминтами, является поводом для поиска паразитарной инфекции.

Датские исследователи [151], подвергли анализу данные всех пациентов с ХК, наблюдавшихся с 1994 по 2015 годы. Исследователи выявили повышенные риски развития ревматоидного артрита, депрессии, атопических заболеваний, мастоцитоза, остеопороза, сахарного диабета [151]. Почти пятикратное превышение встречаемости аллергического ринита, бронхиальной астмы, лекарственной и других видов описано в обзоре [214]. Речь идет о коморбидности, а не о причине заболевания.

Ассоциация онкопатологии и ХК остается неясной. Данные исследований противоречивы [327].

Таким образом, пациенты с ХСК характеризуются мультиморбидностью, что требует расширенного обследования пациентов с ХСК по показаниям.

Четвертая цель обследования пациентов с ХСК – выявление потенциальных биомаркеров тяжести заболевания, ответа на терапию. В настоящее время такими биомаркерами рассматриваются общий сывороточный IgE, С-реактивный белок (СРБ), тест с аутосывороткой, IgG антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО). Исходные уровни общего сывороточного IgE ниже у неответающих на лечение омализумабом и выше у пациентов с хорошим ответом на омализумаб. В тоже время у пациентов с IgE более 100 МЕ/мл обострение крапивницы наступает быстрее после прекращения лечения омализумабом по сравнению с теми, у кого не превышает референсные значения. Уровни СРБ коррелируют с тяжестью заболевания, а также с положительным тестом с аутосывороткой и уровнями D-димера, а также с более короткой продолжительностью болезни. Положительный тест с аутосывороткой также коррелирует с тяжестью заболевания, но не связан с длительностью ремиссии. Пациенты с положительными IgG анти-ТПО имели большую продолжительность заболевания по сравнению с пациентами с отрицательным анти-ТПО [327].

Насущной необходимостью ведения пациентов с ХСК является включение в план обследования и мониторинга течения болезни и эффективности терапии опросников. Оценка активности крапивницы рекомендуется для использования в

клинической и исследовательской деятельности для контроля состояния пациента и его индивидуального ответа на проводимую терапию. Для этой цели используется простая балльная система – UAS7 (Urticaria Activity Score 7), или индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч. за 7 последовательных дней (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка активности крапивницы (UAS) [175, 386, 353]

Балл	Волдыри (степень проявлений)	Зуд (степень проявлений)
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20–50 волдырей/24 ч)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон)

Сумма баллов за сутки – от 0 до 6, за неделю – максимум 42 балла. Разработан дневник крапивницы, с помощью которого проводится мониторинг течения крапивницы, влияния факторов и триггеров на симптомы заболевания, контроль приема лекарственных средств. Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотечков.

Важным инструментом для оценки течения заболевания является тест контроля крапивницы (Urticaria Control Test). Он может быть использован для

оценки контроля болезни за последние 4 недели у пациентов с хронической спонтанной и индуцированной крапивницей. Пациенту предлагается ответить на 4 вопроса, касающиеся контроля симптомов болезни, влияния на качество жизни, эффективности лечения, общего контроля заболевания. Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы – 16 демонстрирует полный контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. УСТ ≤ 11 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении хронической крапивницы (таблица 4) [371].

Таблица 4 – Определение контроля над симптомами крапивницы (УСТ – тест)

1. Насколько сильно Вас беспокоили за прошедшие 4 недели проявления крапивницы (зуд, волдыри и/ или отеки)?				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не беспокоили
2. Насколько сильно за последние 4 недели крапивница ухудшила качество Вашей жизни?				
Очень сильно	Сильно	Достаточно	Немного	Не пострадало
3. Как часто за последние 4 недели проводимое лечение было недостаточным для контроля над крапивницей?				
Очень часто	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
4. Насколько успешно Вам удавалось в целом контролировать крапивницу за последние 4 недели?				
Не удавалось	Немного	Достаточно	Хорошо	Очень хорошо
Примечание 1 – Тест по определению контроля над крапивницей (Urticaria Control Test) [371]. Этот документ нельзя копировать или использовать без разрешения MOXIE GmbH (Co.Ltd). Для научного или коммерческого использования, выходящего за рамки Условий данного приложения, ознакомьтесь с условиями на сайте www.moxie-gmbh.de .				
Примечание 2 – Каждый ответ на вопрос оценивается в баллах от 0 до 4. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы (16) демонстрирует полный контроль болезни. Пороговое значение 12 баллов. УСТ ≤ 11 баллов свидетельствует о неконтролируемом течении хронической крапивницы.				

Помимо оценки активности и контроля заболевания, представляется важным оценивать качество жизни у пациентов с крапивницей и ангиоотеками – DLQI (таблица 5) [4].

Таблица 5 – Опросник по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями DQLI (Dermatological quality life index) [142]

Номер центра: _____	
Номер пациента: _____	
ФИО доктора: _____	
Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____	
Визит № _____	
Цель этого опросника – оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, отметьте галочкой одну ячейку для каждого вопроса.	
1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?	
<input type="checkbox"/>	Очень сильно
<input type="checkbox"/>	Сильно
<input type="checkbox"/>	Незначительно
<input type="checkbox"/>	Совсем нет
2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?	
<input type="checkbox"/>	Очень сильно
<input type="checkbox"/>	Сильно
<input type="checkbox"/>	Незначительно
<input type="checkbox"/>	Совсем нет

Продолжение Таблицы 5

3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?	
	Очень сильно
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?	
	Очень сильно
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или досуг?	
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?	
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится

Продолжение Таблицы 5

7. На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам работать или учиться?	
	Да
	Нет
	Ко мне не относится
8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?	
	Очень сильно
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем?	
	Очень сильно
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
10. На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?	
	Очень сильно
	Сильно
	Незначительно
	Совсем нет
	Ко мне не относится
Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.	
Подпись _____	

Таким образом, обследование пациентов с ХСК является многоцелевым процессом, призванным подтвердить диагноз ХСК, провести дифференциальную диагностику, выявить коморбидные заболевания и предикторы тяжести, длительности заболевания, ответа на терапию.

1.8. Лечение пациентов с хронической спонтанной крапивницей

1.8.1. Основные принципы и этапная медикаментозная терапия

Основными принципами считаются: элиминация и устранение причин и триггеров; симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов; индукция толерантности [4, 384].

Современный алгоритм фармакотерапии предполагает этапное ведение пациентов с ХСК [384, 4] (Рисунок 5). Первой линией терапии является прием современных неседативных H_1 -антигистаминных препаратов (H_1 -АГП) 2 поколения в стандартной дозе. Более того, настоящие клинические рекомендации предупреждают от назначения H_1 -АГП первого поколения для лечения ХК, особенно в педиатрической популяции и у пожилых. Если адекватный контроль не достигнут в течение 2-4 недель или ранее в том случае, если симптомы непереносимы предлагается увеличение дозы H_1 -АГП первого поколения вплоть до 4-кратной. Комбинировать H_1 -АГП второго поколения рекомендуется. H_2 -антигистаминные препараты первого поколения не рекомендованы ни на одном этапе терапии. Антидепрессанты с H_1 - и H_2 -активностью, такие как гидроксизин и доксепин, не рекомендованы в связи с их седативным и антихолинергическим эффектом, так и множественными лекарственными взаимодействиями [353, 4]. В недавно опубликованном метаанализе и систематическом обзоре показано, что 63.3% пациентов с ХСК, «не отвечающих» на лицензированные дозы, хорошо

«отвечают» на увеличенные дозы, более того, увеличение дозы значительно усиливает контроль заболевания у 49% пациентов, увеличивших дозу [169]. После безуспешной терапии второй линии в течение 2-4 недель или ранее, если симптомы непереносимы, рекомендуется лечение омализумабом. Омализумаб является гуманизированным моноклональным антителом, полученным на основе рекомбинантной ДНК, селективно связывающимся с иммуноглобулином E (IgE) [4, 353, 113]. В соответствии с современным алгоритмом рекомендуется проведение лечения омализумабом в течение 6 месяцев перед переходом на четвертую линию терапии ХК в случае неэффективности или ранее, если симптомы непереносимы. Побочные эффекты при лечении омализумабом редкие, мониторинг лечения минимален. Торпидные к лечению омализумабом пациенты получают терапию четвертой линии. В клинических исследованиях показана высокая эффективность циклоспорина в лечении ХСК, но это лечение проводится не по показаниям, требуется постоянный контроль артериального давления, функции почек, уровня циклоспорина в крови для предупреждения вероятных осложнений. На любом этапе заболевания возможно проведение короткого курса лечения обострения крапивницы глюкокортикостероидами (ГКС). Длительного лечения (ГКС) необходимо избегать. Антагонисты рецепторов лейкотриенов исключены из лечебного алгоритма при ХК как дополнение к Н1-АГП. Это же касается Н2-антигистаминных препаратов [4, 353]. Сульфасалазин, метотрексат, интерферон, плазмаферез, фототерапия, внутривенный иммуноглобулин и другие терапевтические опции имеют доказательства низкого качества и могут быть обоснованно использованы в специализированных центрах в качестве альтернативной терапии [384, 4].

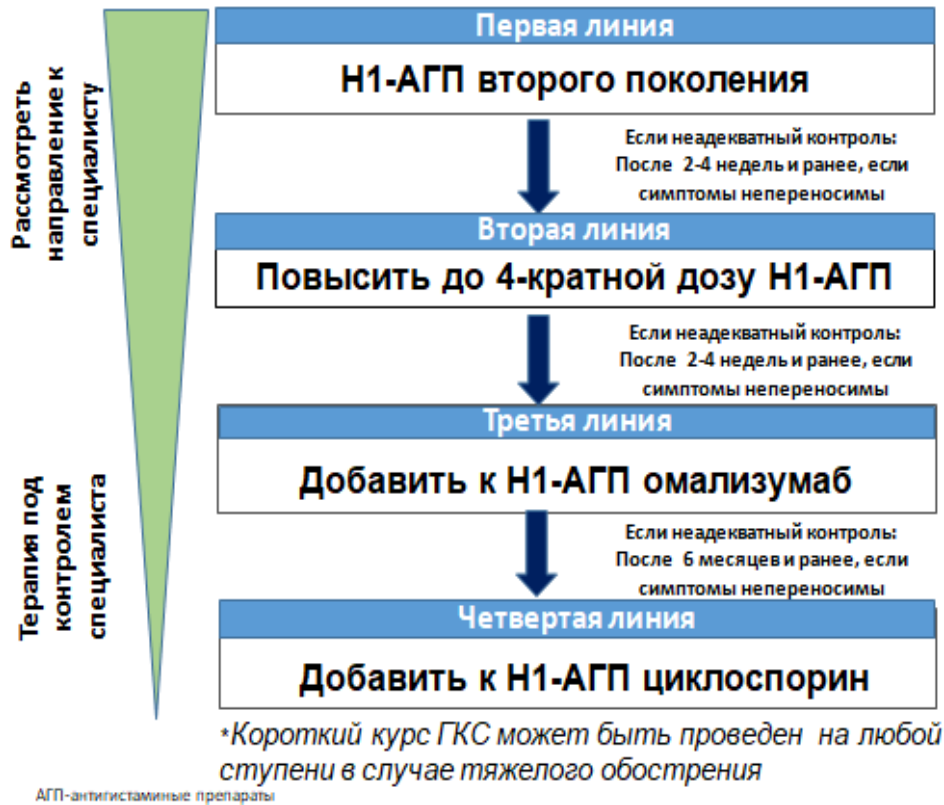


Рисунок 5 – Алгоритм медикаментозного лечения пациентов с хронической крапивницей [384, 4]

1.8.2. Омализумаб: патогенетическое и клиническое обоснование применения

В настоящем Европейском согласительном документе [384] омализумаб является единственным препаратом третьей линии терапии. Высокий уровень доказательности, возможность назначения препарата согласно инструкции явились результатом достаточного долгого пути.

Лекарственные препараты моноклональных антител являются особым классом высокоспецифичного лечения онкологических, воспалительных, аутоиммунных заболеваний, реализовавшего стремление к таргетной терапии. «Первые технологии получения моноклональных антител основывались на слиянии клеток селезенки мыши с клетками миеломы мыши для получения иммортализованной линии клеток, способной неограниченно синтезировать

индивидуальные, моноклональные антитела» [11]. Первые препараты моноклональных антител, полученные с помощью гибридомной технологии, не получили распространения из-за высокой иммуногенности и малой эффективности. Эти антитела были полностью мышинными. Создание химерных антител, в которых переменные участки мышиного антигена соединены с константными участками легкой и тяжелой цепей человеческого иммуноглобулина, привело к уменьшению иммуногенности и повышению эффективности моноклональных антител (рисунок 6). Дальнейшее уменьшение «мышинной» доли привело к созданию гуманизированных антител, в которых мышинной является антигенсвязывающая часть переменных участков иммуноглобулинов.

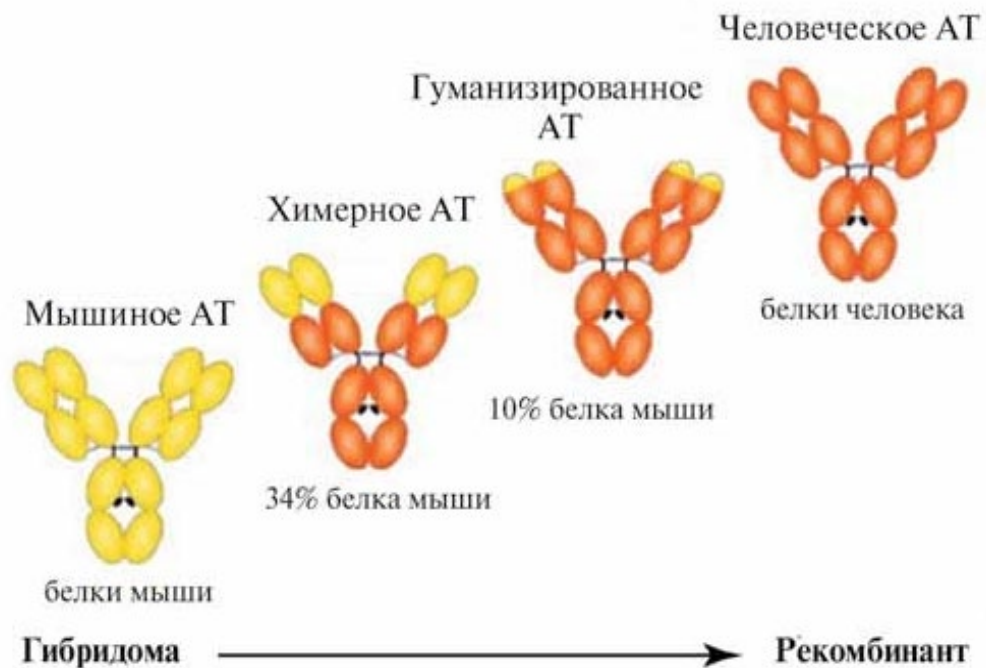


Рисунок 6 – Схема строения мышиных, химерных, гуманизированных и человеческих антител [104]

Примерами гуманизированных моноклональных антител являются павилизумаб (Синагис), трастузумаб (Герцептин), омализумаб (Ксолар), бевацизумаб (Авастин) и другие.

Омализумаб – производное рекомбинантной ДНК гуманизированное G1к моноклональное антитело, селективно связывающее человеческий IgE и, таким образом, предотвращающим присоединение аллерген-специфического IgE к FcεRI [238, 84]. Это первое моноклональное антитело, рекомендованное для лечения аллергических заболеваний. Препарат был одобрен в США в 2003 году для лечения средней тяжести и тяжелого течения аллергической бронхиальной астмы, а в 2005 году – в Европе в 2005 году [376]. Эффективность омализумаба показана в исследованиях по лечению бронхиальной астмы у пациентов старше 6 лет. Омализумаб получил одобрение для использования у пациентов ХСК в 2014 году как в США, так и в Европе [379]. Омализумаб вводится подкожно и медленно абсорбируется. Максимальная концентрация в сыворотке достигается после 7-8 дня [190] и элиминируется ретикулоэндотелиальной системой с периодом полураспада в 26 дней.

1.8.3. Потенциальный механизм действия омализумаба при хронической спонтанной крапивнице

Основные механизмы – снижение уровня свободного IgE и понижающая регуляция FcεRI на тучных клетках и базофилах [59, 238, 84, 239, 281]. Снижение уровней FcεRI происходит в результате деградации свободных FcεRI, нестабильных вне связи с IgE и отменой связывания IgE с FcεRI+ или FcεRII+ (CD23) клетками, В клетками, дендритными клетками, эозинофилами и моноцитами [238, 318, 236, 292, 93].

В рандомизированном контролируемом исследовании Metz M. et al. было проведено исследование базисных уровней FcεRI- и IgE-позитивных клеток, показавшее их превышение у пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми донорами, но через 12 недель лечения Омализумабом их уровни в пораженных и непораженных участках кожи снизились до уровней, наблюдаемых у здоровых доноров [262]. Объединенные данные всех исследований 3-й фазы по лечению

омализумабом показали, что симптомы редукции ХСК, измеренные с помощью баллов активности крапивницы за 7 дней (UAS7) коррелировали со снижением уровней свободного IgE на 12 и 24 неделях терапии Омализумабом [59]. У пациентов с аллергическими заболеваниями эта комбинация сниженных уровней IgE и FcεRI уменьшает аллерген-стимулированный ответ тучных клеток и базофилов [84], несмотря на повышенную чувствительность базофилов к аллергенной стимуляции [239]. Известно, что терапия Омализумабом эффективна у пациентов с и без IgG аутоантител против FcεRI или IgE, или IgE аутоантител против тиреопероксидазы (ТПО) [59]. В одном из исследований 3 фазы отмечено, что терапия Омализумабом приводила к сходному ответу у пациентов независимо от индекса крапивницы [317]. В течение 24 часов после введения Омализумаба у >50% пациентов отмечен контроль крапивницы, определяемый $\geq 90\%$ снижением UAS7 [245]. По-видимому, такая скорость контроля симптомов может быть достигнута за счет понижающей регуляции IgE рецепторов [59, 238, 84, 158]. Показано, что в диапазоне физиологических концентраций Омализумаб может ускорять диссоциацию уже сформированного комплекса IgE-FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов в дополнение к его способности нейтрализовать свободный IgE, что приводит к нарушению IgE-воспалительного сигнального каскада [57, 124].

Предполагается, чтобы комплексы Омализумаб-IgE могут связываться с антигенами и действовать в качестве конкурентных ингибиторов [354].

Существуют данные о том, что Омализумаб может воздействовать на мембранный IgE (mIgE) в IgE + В-клетках, снижая экспрессию IL4R и синтез IgE и уменьшая количество этих клеток, возможно, вызывая анергию В-клеток [234]. Также сообщалось, что омализумаб вызывает апоптоз эозинофилов [276], что согласуется со снижением эозинофилии в крови, обнаруженным у пациентов с астмой после введения Омализумаба [295].

Снижение высвобождения из тучной клетки – следующий механизм действия омализумаба. Способность тучных клеток кожи к высвобождению

повышена у пациентов с ХСК по сравнению со здоровыми донорами и уменьшается в ремиссии заболевания [59, 188, 85, 98]. Fujisawa et al. доложили о повышении числа Mas-related gene X2 (MrgX2) позитивных тучных клеток у пациентов с ХСК по сравнению с здоровым контролем [146]. Похоже, что MrgX2, экспрессируемый тучными клетками, вовлечен в патогенез воспалительных заболеваний, в которых принимают участие тучные клетки (атопический дерматит, розацеа, болезни периодонта и астма). MrgX2 функционирует как низкоселективный, низкоаффинный связывающий сайт для широкого спектра стимуляторов секреции, таких как субстанция P (SP), кортистатин (CST), соматостатин, пептид, дегранулирующий тучные клетки (MCDP), нейропептид Y, соединение 48/80 [59, 53, 356, 301, 200]. Хотя эти пептиды структурно не связаны, они все являются амфипатическими небольшими пептидами, вызывающими дозозависимую дегрануляцию тучной клетки через активацию MrgX2 с сопутствующим внутриклеточным повышением концентрации Ca^{2+} [356, 200]. Т.к. главный основной белок (МВР) является катионным пептидом, активирующим тучные клетки [289], в исследовании Fujisawa et al. обнаружили, что МВР индуцирует гистаминовысвобождение из тучных клеток человека через MrgX2 [146].

В кожных биоптатах от пациентов с аллергическим ринитом Омализумаб снижает число доступных FcεRI рецепторов на тучных клетках гораздо медленнее, чем на базофилах (70 дней против 7) [84]. Эта разница может быть обусловлена относительно коротким временем нахождения базофилов в циркуляции по сравнению с продолжительностью жизни тканевых тучных клеток [237]. Данные о скорости понижающей регуляции рецепторов на тучных клетках у пациентов с ХСК не установлена доподлинно, но поддерживается находками по уменьшению рецепторов у больных с аллергическими заболеваниями [59, 84, 283]. Биопсийные данные пациентов ХСК, пролеченных фиксированными дозами омализумаба, не показали значительного снижения IgE-/FcεRI-позитивных клеток до 85 дня лечения, хотя симптомы снизились к 8 дню лечения омализумабом [59,

262]. Многие пациенты в исследованиях третьей фазы отметили выраженный клинический эффект в пределах 2 недель [59, 196, 254, 317], следовательно, какие-то другие механизмы обуславливают ранний эффект. Свидетельствами в пользу воздействия омализумаба на тучные клетки являются данные об улучшении симптоматики у пациентов с мастоцитозом [103, 266].

Несомненная роль базофилов в патогенезе ХСК. Базофилы экспрессируют IgE рецепторы, в ответ на активацию которых продуцируются гистамин и цитокины (IL-4, IL-13, IL-31) [332, 297]. Отмечено, что у пациентов с обострением ХСК базофилы имеют сниженную способность к высвобождению гистамина в ответ на анти-IgE и анти-FcεRIα антитела, базопению по сравнению со здоровыми донорами [302] и инфильтрацию базофилами волдырей [321]. В исследовании Кау АВ et al. подтверждена роль базофильной инфильтрации при ХСК и показано, что в элементах крапивницы количество базофилов незначительно превышает таковое в неизменной коже [202]. Базопения может быть связана с привлечением базофилов в кожу, однако пути привлечения для этой миграции не идентифицированы [365, 280, 320, 279].

Оценка базофильной инфильтрации при многих кожных заболеваниях дала основания заключить, что аккумуляция базофилов в коже и активация их в кровотоке являются уникальными для ХСК [186]. Титры аутоантител IgG анти-FcεRI и анти-IgE не соответствуют базофильному функциональному фенотипу, и, когда функция базофильного IgE рецептора улучшается у пациентов в ремиссии, титры аутоантител не изменяются [126, 59]. Клиническое улучшение, оцениваемое анкетами по тяжести зуда поддерживает концепцию об инверсии базопении при уменьшении клинических симптомов, подтверждая еще раз, что привлечение базофилов к кожу связано с обострением ХСК, и на этот процесс воздействует омализумаб [322]. Среднее значение числа базофилов периферической крови у пациентов ХСК начинает повышаться уже с 8-го дня и продолжается до 85 дня лечения Омализумабом [263]. Среднее число рецепторов IgE, связанных с базофилами и экспрессия FcεRI на базофилах заметно снижается

к восьмому дню от начала лечения Омализумабом, оставаясь сниженным весь лечебный период [262, 263]. Gober et al. [156] обнаружил, что терапевтические антитела вызывают улучшение гистаминовысвобождения из базофилов, опосредованное IgE рецепторами. Омализумаб может влиять на механизм привлечения базофилов в кожу и подавлять их IgE рецепторный путь [59].

Следующий механизм действия Омализумаба при ХСК связан со снижением активности IgG аутоантител против FcεRI и IgE. Даже одобренные фиксированные дозы омализумаба для лечения пациентов с ХСК отражают положение, что ХСК не является классическим аллергическим заболеванием [59]. Аутоантитела класса против FcεRI и/или IgE имеют значение для приблизительно 40-45% пациентов с ХК [59, 140, 177, 272, 206, 141, 359, 168]. Аутоантитела IgG, направленные против α-субъединиц FcεRI приводят к поперечному связыванию α-субъединиц и *in vitro* высвобождению гистамина из базофилов и дегрануляции тучных клеток у некоторых пациентов [177, 197, 141]. Меньшая часть пациентов с ХСК (5–10%) имеет функциональные анти-IgE IgG аутоантитела, высвобождающие гистамин из базофилов [359]. Омализумаб может теоретически снижать эффект аутоиммунных антигенов путем снижения доступных IgE или IgE рецепторов на поверхности [59]. В поддержку этой теории уровни FcεRI- и IgE-позитивных клеток кожи у пациентов с ХСК во время лечения Омализумабом снижаются в пораженной и непораженной коже [263]. Тем не менее, время этого снижения не согласуется со временем начала улучшения симптомов на 8 день лечения Омализумаба. Статистически значительная клиническая эффективность отмечалась уже на второй неделе терапии, а заметные клеточные эффекты статистически незначительны до 85-го дня лечения [263]. По результатам трех исследований третьей фазы через 1 неделю от начала лечения частичный ответ отмечен приблизительно у 10% пациентов и после 2 недель приблизительно у 30% и у 15% пациентов отмечен частичный и полный ответ соответственно [194], и эти эффекты отмечены раньше, чем изменения тучных клетках кожи. Терапия омализумабом успешна у пациентов с или без положительного теста на

аутоантитела [196, 254, 317]. Также, титры IgG аутоантител к IgE и FcεRI сохраняются стабильными как только пациенты вступают в ремиссию [126]. Непонятно, почему омализумаб работает у пациентов ХСК без выявленных IgE-анти-ТПО аутоантител и IgG аутоантител к IgE и FcεRI [139] или, почему анти-ТПО, анти-IgE, и анти-FcεRI аутоантитела могут присутствовать у пациентов без крапивницы или у здоровых доноров [109, 106, 127]. Известно, что с возрастом, количество болезнь-ассоциированных аутоантител (антинуклеарных антител, ревматоидного фактора) повышаются у здоровых людей без соответствующей клинической манифестации [273, 274]. Кроме того, аутоиммунные маркеры при ревматоидном артрите (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду) или системной красной волчанке (анти-dsDNA) редко меняются под влиянием терапии, контролирующей симптомы [300].

Таким образом, специфичность и патогенность IgG аутоантител против FcεRI и IgE не ясна, даже хотя они сильно ассоциированы с ХСК и функциональны.

Еще один возможный механизм действия Омализумаба – снижение активности IgE аутоантител против неизвестного аутоантигена. Повышенные уровни IgE аутоантител против ТПО выявляются у 54% пациентов с ХСК [62]. Пока неясно, является ли двухкратная разница этого показателя, наблюдаемая между пациентами с ХСК и контролем клинически значимой, но понятно, что есть четкая ассоциация между ХСК и аутоиммунной дисфункцией щитовидной железы [112, 348, 204]. Хотя нет прямых доказательств присутствия в тканях ТПО антигенов при ХСК, Омализумаб может привести к снижению уровней этих IgE аутоантител и/или снижению плотности IgE рецепторов на тучных клетках, т.о. подавляя активацию тучной клетки [315, 247]. Терапия омализумабом одинаково эффективна у пациентов позитивных по IgG анти-ТПО и негативных [317, 247].

Исследования *ex vivo* показали, что высокие концентрации Омализумаба катализируют быструю диссоциацию связанного IgE на человеческих базофилах, выделенных от пациентов с аллергическим заболеванием. Это может объяснить

быстрый ответ на Омализумаб пациентов с ХСК, если IgE является аутоантителом на любой эндогенный антиген или антитело может вызывать секрецию тучной клетки. Являются ли эти находки физиологически релевантными в клинических условиях при использовании низких концентраций омализумаба, неизвестно [57].

Омализумаб не связывает IgE на поверхности клетки, поэтому не вызывает прямой активации тучных клеток или базофилов [291]. Снижение уровней свободного IgE приводит к уменьшению числа FcεRI рецепторов на тучных клетках, базофилах и антиген-презентирующих клетках [238, 318, 84, 331, 236, 292]. Скорость супрессии IgE, IgE рецепторов и аллергенного ответа зависит от типа клеток [238, 84, 66, 128, 328, 287, 283]. Значительное снижение базофильных FcεRI отмечено самое раннее через 3 дня после введения первой дозы омализумаба у пациентов с аллергическими заболеваниями [238, 128]. У пациентов с аллергическим ринитом FcεRI базофилах снижаются на 88% к седьмому дню, но не снижаются на тучных клетках до семидесятого (70) дня [84]. Клинический ответ на Омализумаб у пациентов с аллергией на арахис достигается до восьмой недели, время, в течение которого подавляется аллергенный ответ базофилов, но не тучных клеток кожи [328].

В экспериментальной работе M.A.Chan et al. исследовали влияние омализумаба на жизнеспособность В-клеток миндалин человека и на гены, участвующие в синтезе IgE. Результатом работы явилось предположение о снижении синтеза IgE человеческими В клетками путем специфического воздействия Омализумаба на мембранные IgE+ В-клетки и развития состояния анергии В-клеток [234].

Обсуждается роль каскада коагуляции в развитии воспаления при ХСК. Существует ассоциация между тяжестью заболевания и активацией коагуляции [71].

Таким образом, основными вероятными механизмами действия Омализумаба при ХСК являются следующие (рисунок 7):

- Нейтрализация свободного IgE и отмена связывания IgE с FcεRI+ или FcεRII+ рецепторами клеток;
- Диссоциация сформированного комплекса IgE-FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов;
- Связывание комплексов омализумаб-IgE с антигенами
- Снижение плотности экспрессии FcεRI на базофилах, тучных и дендритных клетках;
- Апоптоз эозинофилов;
- Снижение вовлечения коагуляции.

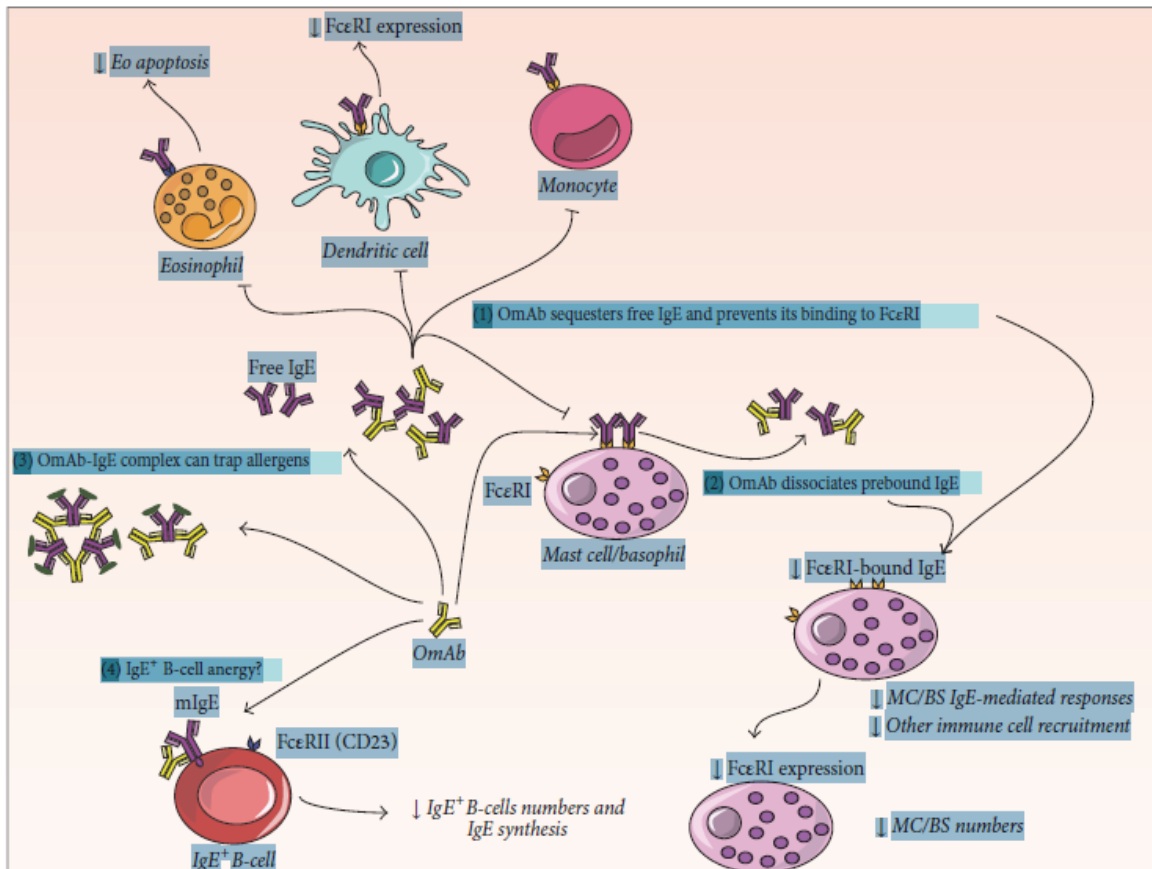


Рисунок 7 – Основные вероятные механизмы действия Омализумаба при ХСК

1.8.4. Предпосылки использования Омализумаба для лечения пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Первое сообщение об успешном лечении Омализумабом трех пациентов с астмой и ХК появилось в 2007 году [341]. Доказательства эффективности Омализумаба при разных видах крапивницы (спонтанной, холодовой, холинергической, солнечной) были получены из серии описаний случаев и небольших клинических исследований, опубликованных в 2007–2011 гг. [167, 242]. Результаты двух, подтверждающих концепцию, исследований опубликованы в 2008 году. Первое посвящено исследованию эффективности Омализумаба у пациентов с предполагаемой аутоиммунной крапивницей, подтвержденной базофильным тестом или пробой с аутосывороткой, показало эффективность Омализумаба у пациентов, торпидных к лечению антигистаминными средствами [197], и второе исследование подтвердило сходную эффективность Омализумаба у пациентов без аутоиммунного статуса [156]. В рандомизированном, двойном-слепом исследовании, выполненном Saini et al. в 2011 г. подбиралась оптимальная доза Омализумаба для лечения крапивницы. В исследование включено 90 торпидных к антигистаминным препаратам пациентов, им вводили 75, 300, 600 мг омализумаба или плацебо. Пациенты показали быстрый хороший ответ на единственную дозу 300 или 600 мг Омализумаба [315].

Представляют интерес данные исследования, опубликованные Maurer M et al. в 2011 г. [247]. В исследуемую группу были включены 49 пациентов с IgE антителами против тиреопероксидазы. Через 24 недели 59% пациентов, получавших Омализумаб, были свободны от высыпаний, в то время как в группе плацебо, только 14%.

Наиболее показательными с точки зрения доказательной медицины оказались два исследования, в одном из них оценивалась эффективность и безопасность Омализумаба (ASTERIA II) [254], во втором – безопасность и эффективность Омализумаба в лечении пациентов с хронической крапивницей

(GLACIAL) [196]. В мультицентровом, рандомизированном, двойном-слепом исследовании III фазы (ASTERIA II) оценивались эффективность и безопасность Омализумаба у пациентов со среднетяжелой крапивницей, нечувствительных к H1-антигистаминным препаратам в лицензированных дозах. На протяжении 12-недельного лечения пациенты получили три подкожные инъекции Омализумаба с 4-недельным интервалом с дальнейшим наблюдением в течение 16 недель. Всего рандомизировано 323 пациента, получавших Омализумаб в дозах 75, 150, 300 мг или плацебо.

Анализ эффективности проводился у рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну инъекцию Омализумаба или плацебо. Первичной конечной точкой по эффективности было отклонение от начальных значений балла тяжести зуда через 12 недель (значения от 0 до 21). Вторичными конечными точками, которые так же оценивались после 12 недели, были визуальная аналоговая шкала (VAS), отклонения от начальных недельного значения числа волдырей, время до снижения от начального уровня, по крайней мере, на 5 баллов значения недельной тяжести зуда, процент пациентов с UAS7 от 6 и меньше (отражает улучшение состояния), изменения от начального уровня размеров наибольшего волдыря, изменение от начального уровня общего балла качества жизни по дерматологическому опроснику (the Dermatology Life Quality Index), число дней без ангиоотека от 4 до 12 недели. Начальный уровень тяжести зуда был приблизительно одинаковый во всех четырех группах и составил 14 баллов. На 12-й неделе среднее изменение недельного балла по тяжести зуда (первичная конечная точка) было существенно выше в группе, получавшей 150 мг Омализумаба (-8.1 ± 6.4 , $P = 0.001$) и 300 мг Омализумаба (-9.8 ± 6.0 , $P < 0.001$), но не в группе получавших 75 мг омализумаба (-5.9 ± 6.5 , $P = 0.46$) по сравнению с плацебо (-5.1 ± 5.6). Снижение недельного балла по тяжести зуда было дозозависимым для всех доз Омализумаба. После 12-й недели (время наблюдения) среднее значение недельной тяжести зуда для всех групп пациентов, получавших Омализумаб повысилось до значений в группе плацебо, но не

вернулось к начальным значениям на протяжении времени наблюдения. В отношении вторичных конечных точек наблюдались существенные различия между группами, получавшими 300 и 150 мг Омализумаба и плацебо, за исключением разницы дней без ангиоотеков, которая была существенна только для в группе, получавших 300 мг Омализумаба (Рисунок 8).

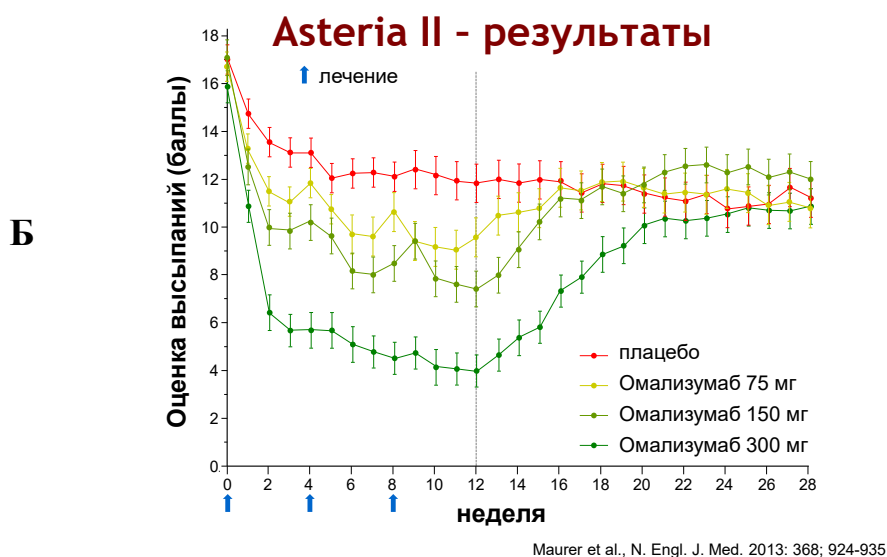
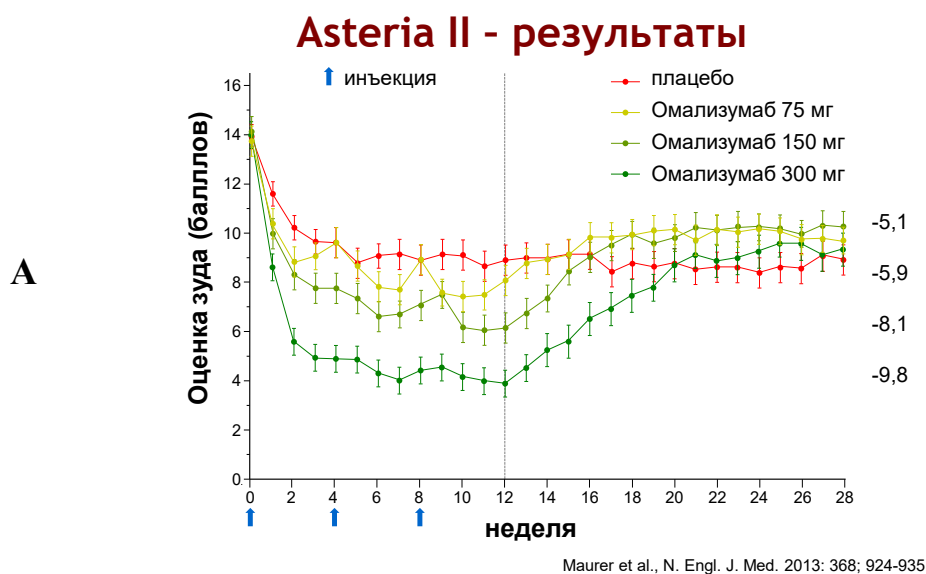
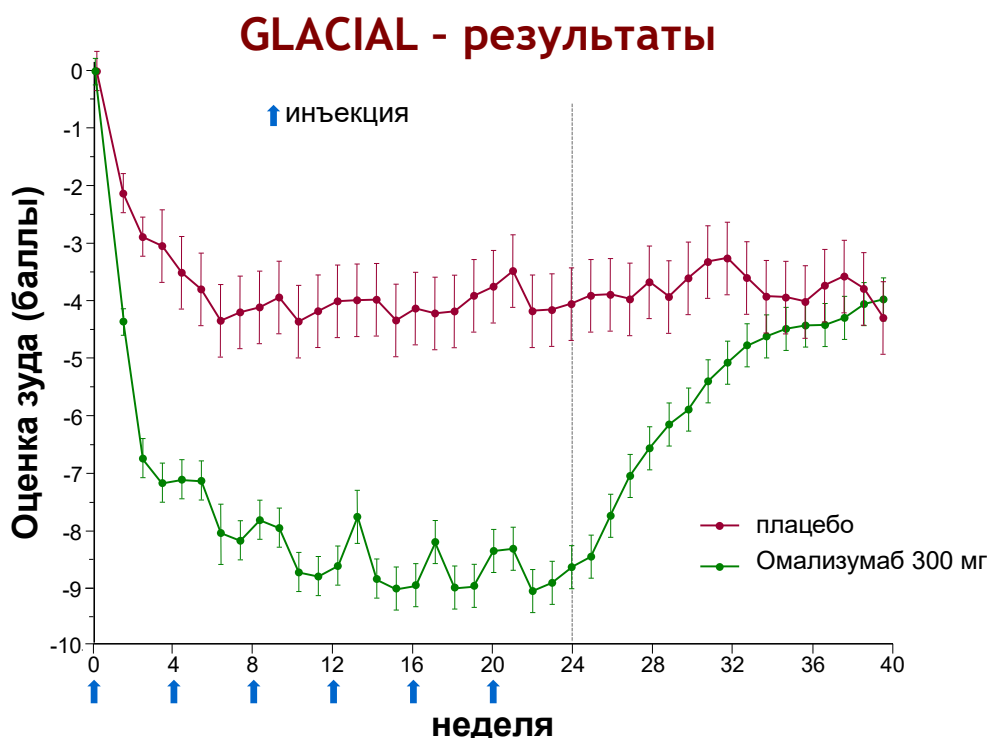


Рисунок 8 – Значения симптомов за неделю в баллах
 А. Оценка в баллах тяжести зуда за неделю (от 0 до 21)
 Б. Оценка в баллах количества волдырей за неделю (от 0 до 21)

Анализ результатов лечения после 12-й недели показал, что процент пациентов без зуда и высыпаний (UAS-7 = 0) составил 5% в группе плацебо и 16%, 22%, and 44%, соответственно, в группе получавших Омализумаб (75мг, 150 мг, 300 мг). Частота нежелательных явлений была сравнима во всех группах. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой, но выше в группе пациентов, получавших 300 мг (6%), чем в группах, получавших 150 мг (1%), 75 мг (1%), или плацебо (3%). Не было летальных случаев, анафилактического шока. Постепенное возвращение симптомов через 12 недель после прекращения лечения Омализумабом позволило сделать вывод о том, что введение трех доз Омализумаба с 4-недельным интервалом не приводит к болезни модифицирующему эффекту.

Основной целью следующего исследования стала оценка безопасности, а во вторую очередь эффективности 24-недельного лечения Омализумабом [254]. В мультицентровое, рандомизированное, двойное-слепое исследование III фазы (GLACIAL) включены 336 плохо контролируемых пациентов ХСК, несмотря на 4-кратное увеличение H1-антигистаминных средств в комбинации с H2-антигистаминными и/или антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Пациенты ХСК получили 6 инъекций 300 мг Омализумаба или плацебо с интервалом в 6 недель, далее следовал 16-недельный период наблюдения. В этом исследовании главным образом оценивалась безопасность, эффективность (влияние терапии на тяжесть зуда, количество волдырей, оценка активности крапивницы) после 12 и 24 недели. Пациенты продолжали принимать высокие дозы H1-антигистаминных средств, H2-антигистаминных и/или антагонистов лейкотриеновых рецепторов на протяжении всего периода исследования (Рисунок 9).



Kaplan et al., J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 132: 101-109

Рисунок 9 – Оценка в баллах тяжести зуда за неделю

Оценка безопасности включала регистрацию частоты и тяжести нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, контроль жизненно важных функций и клинические лабораторные исследования. Выявление антител к омализумабу проводилось в конце исследования (40-я неделя). В течение 40-недельного периода исследования, частота и тяжесть нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений была сходна между пациентами, получавшими Омализумаб и плацебо. Профиль безопасности оказался таким же, как у пациентов с бронхиальной астмой. В обеих группах (Омализумаб и плацебо) процент пациентов, перенесших нежелательные явления, которые могут быть связаны с исследуемым препаратом, отмечены в 83.7% против 78.3%, 11.1% против 13.3%, и 7.1% против 6.0% соответственно. Головная боль и инфекции верхних дыхательных путей наиболее часто встречались в группе, получавших Омализумаб, в то время как затруднение носового дыхания, мигрень – в группе плацебо. В течение периода наблюдения частота нежелательных явлений в

группах также была сходной (52.0% против 47.0%). В течение 16-недельного периода наблюдения инфекции верхних дыхательных путей, мочевыводящих путей, идиопатическая крапивница чаще встречались в группе, получавших Омализумаб. Затруднение носового дыхания чаще встречалось в группе плацебо. Серьезные нежелательные явления в период исследования были отмечены у 23 (6.9%) пациентов в период лечения (18 [7.1%] пациентов, получавших Омализумаб и 5 [6.0%] пациентов в группе плацебо. Ни для одного серьезного нежелательного явления не выявлено связи с исследуемым препаратом. В течение лечебного периода серьезные нежелательные явления отмечены у 7 (2.8%) получивших омализумаб и у 3 (3.6%), получивших плацебо. Анафилактических реакций, смертей, малигнизации не было на всем протяжении исследования. Изменений в клинических анализах, в оценке жизненно-важных органов за время исследования не отмечено. Ни у одного пациента не выявлено антител к омализумабу.

Через 12 недель среднее изменение недельного балла тяжести зуда от начального составило – 8.6 в группе пациентов, получавших Омализумаб по сравнению с группой плацебо, в которой это изменение составило – 4.0 ($P < 0.001$). Значительные улучшения отмечены для других конечных точек эффективности через 12 недель, эти улучшения сохранялись стабильными до 24 недели.

Результаты вышеописанных исследований эффективности и безопасности Омализумаба при ХСК дают основания для оптимистического взгляда на ведение торпидных случаев крапивницы. В опубликованных отчетах об исследовании безопасности и эффективности Омализумаба в лечении ХК анафилаксия не развилась ни у одного пациента. Тем не менее, есть рекомендации по наблюдению пациентов после введения Омализумаба в течение 2 часов после первых трех инъекций и в течение 30 минут после последующих инъекций [118].

Такие рекомендации даны на основании анализа случаев анафилаксии у пациентов бронхиальной астмой, получавших Омализумаб. По данным

объединенной группы по Омализумабу, организованной Американской Академией Аллергии, Астмы и Иммунологии в 2006 году, частота анафилаксии на омализумаб составляет приблизительно 0,09% (35 эпизодов на 39 510 пациентов) [352]. Прямо экстраполировать эти данные на пациентов с крапивницей нельзя, ввиду разных патомеханизмов заболеваний. Исследования проведены, но остаются вопросы. Как определить возможный эффект омализумаба, ведь препарат не является эффективным в 100% случаев. Не существует биомаркеров благоприятного исхода лечения омализумабом. Что бы ни исследовали у пациентов (тест с аутоывороткой или аутоплазмой, аутоантитела в высокоаффинным рецепторам IgE или к IgE, антитиреоидные антитела, гистопатологию кожи или что-то еще), нет ответа на вопрос об возможной эффективности Омализумаба в каждом конкретном случае [118].

В ряде исследований обосновывалась эффективность Омализумаба у больных с аутоиммунной крапивницей, в дальнейшем показана его польза у больных без аутоиммунного компонента. Это может свидетельствовать о многообразии механизмов действия Омализумаба. В ретроспективном анализе клинического опыта применения Омализумаба у 51 пациента с хронической спонтанной и индуцируемой крапивницей показана эффективность Омализумаба: полная ремиссия у 83% пациентов с ХСК, у 70% с индуцируемой [245].

Какое же количество пациентов отвечают на лечение Омализумабом? В результате 4-летнего ретроспективного наблюдения 50 пациентов ХК (20 спонтанной, 21 индуцируемой, 10 смешанной) в клинике Шарите установлено, что у 83% наблюдался полный эффект, у 10% значительное улучшение. Эти данные согласуются с ранее опубликованными: в исследовании Maurer M. и соавт. у 70% пациентов отмечено отсутствие высыпаний [247]. В исследовании Saini S. [315] у 76% пациентов, получивших 300 мг Омализумаба, наблюдалось более чем 90%-е улучшение симптомов.

Лечение других видов крапивницы Омализумабом, кроме спонтанной, относится к категории off label (не по показаниям). Коллеги из клиники Шарите

(Charite – Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology and Allergy, Berlin, Germany) попытались помочь пациентам с индуцируемой крапивницей, для которых нет возможности официального лечения Омализумабом. В случае индуцируемой крапивницы 70% пациентов отметили полное отсутствие симптомов, в то время как еще 12% показали значительное улучшение [245]. Т.е. существуют данные об успешном применении Омализумаба для лечения индуцируемой крапивницы. Лечение ХК Омализумабом является симптоматическим, время обострения после окончания терапии варьирует в достаточно широких пределах. По данным М. Маурера и соавт. обострение у большинства пациентов, получавших Омализумаб наблюдалось в среднем в сроки от 4 до 8 недель, хотя по другим данным отмечались более длительные периоды ремиссии [245]. Остаются вопросы, касающиеся схем лечения Омализумабом (длительность терапии и дозы препарата), возможность индивидуальной схемы, уменьшения дозы и увеличения интервала между введениями Омализумаба, определения наступления ремиссии ХСК и возможности прекращения терапии, эффективности и длительности повторного лечения.

Многие пациенты с ХСК отвечают на терапию быстрее других, вследствие чего определены две категории пациентов: «быстрые» и «медленные ответчики» [194]. Первые отвечают в течение 4–6 недель, вторые – от 12 до 16 недель лечения. При этом у «быстрых ответчиков» эффект может появиться на 1-й неделе, а у «медленных» – после 24 недель [194]. В ретроспективном анализе пациентов Metz M et al., получавших лечение в клинических условиях, полный ответ был зарегистрирован у 57% пациентов в течение 1 недели, а у 86% пациентов в течение 4 недель [245].

Остается вопрос о подборе дозы в реальной клинической практике. Принципы выбора дозы у больных ХСК отличаются от таковых у больных бронхиальной астмой. Во втором случае доза зависит от исходной концентрации общего IgE (МЕ/мл) и массы тела больного. Для больных крапивницей в инструкции указана доза 300 мг каждые четыре недели. Но имеющиеся данные

позволяют выбирать дозу и корректировать ее в зависимости от клинической ситуации. Известно, что, максимальный эффект наблюдался в случае введения 300 мг Омализумаба каждые 4 недели. Но вместе с тем, количество нежелательных явлений было больше, чем при введении 150 мг [254]. Кроме того, препарат недешев. Поэтому можно рассмотреть два возможных варианта начального дозирования. Осторожный подход: начать со 150 мг каждые 4 недели, при недостаточном эффекте повысить дозу до 300 мг каждые 4 недели. Альтернативный вариант: можно начать с 300 мг каждые 4 недели, а по достижении клинического эффекта снизить дозу до 150 мг каждые 4 недели [118].

Сотрудники клиники Шарите опытным путем определили следующий протокол дозирования Омализумаба для пациентов ХК: сделать инъекцию 150 мг и оценить эффект в течение 4 недель. Если наблюдается полный эффект, необходимо оставить дозу 150 мг каждые 4 недели. Если у пациента нет ответа или он слабый, повысить дозу до 300 мг и оценить эффект в течение 2 недель и ввести, если это необходимо еще 300 мг омализумаба. Если ответа на лечение не наблюдается в течение 2 последующих недель, пациент признается не отвечающим на препарат. Полный или достаточный эффект служит основанием для уменьшения дозы или увеличения интервала между введениями Омализумаба. Необходимо определить минимально эффективную дозу препарата [254, 59]. Но этот клинический подход относится к периоду накопления знаний о лечении Омализумабом. В настоящее время Европейский согласительный документ рекомендует проведение начального курса в течение 6 месяцев в дозе 300 мг каждые 4 недели [384]. Лицензированная доза Омализумаба в Европе – 300 мг каждые четыре недели [135], в то время как в США 150 или 300 мг каждые 4 недели [149], в случае только ангиоотека доза – 300 мг кждые 4 недели [254]. В Италии разработали следующую лечебную схему: шесть месяцев терапии, 8-недельное прекращение лечения, и, в случае обострения крапивницы, 5-месячный лечебный период [365]. В доступной литературе описываются алгоритмы: стабильные дозы через равные интервалы и с постепенным уменьшением дозы и

увеличением интервала по мере того, как пациент остается асимптомным [245, 196, 364]. А. Kasperska-Zajac в своей статье приводит следующие возможные подходы: по достижении полного ответа авторы продолжали назначать Омализумаб на нерегулярной основе, дожидаясь появления волдырей. Далее авторы назначали минимальную дозу (150 мг) и ждали исчезновения волдырей, а интервал был максимально длительным в зависимости от возвращения волдырей. Такой режим не ухудшает качество жизни пациентов. Экономическая эффективность такого режима также важна, потому что позволяет использовать терапию у большего числа пациентов [58]. А. Kasperska-Zajac делится собственным опытом лечения Омализумабом: обычно начальная доза омализумаба составляет 150 мг, и если симптомы полностью исчезают, последующую дозу вводят при рецидиве симптомов. Если у пациента тяжелое течение заболевания, слабый ответ на глюкокортикостероиды, стартовая доза омализумаба – 300 мг. По достижении ремиссии доза уменьшается до 150 мг 1 раз в 4 недели. В случае сохранения ремиссии следующая доза назначается только после появления симптомов крапивницы. Обострение крапивницы после снижения дозы приводит к увеличению дозы Омализумаба снова до 300 мг. Если симптомы сохраняются, 300 мг должны назначаться каждые 4 недели 8-12 недель. В случае отсутствия ремиссии терапия Омализумабом должна быть прекращена [58]. В таких упорных случаях Metz et al. [245] рекомендуют повторение дозы Омализумаба каждые 2 недели. Снижение дозы и увеличение интервала возможно не у всех пациентов.

Длительность ремиссии после успешного лечения омализумабом не определена. Симптомы обычно возвращаются через 4-8 недель, хотя наблюдается более продолжительная ремиссия, длящаяся несколько месяцев [245, 196, 339]. Есть данные о полном исчезновении симптомов тяжелой крапивницы после единственной дозы омализумаба [68]. В исследовании Metz et al. препарата [245] введение омализумаба прекращали у всех пациентов, находящихся в ремиссии

для оценки активности болезни. Отмечена ремиссия заболевания от 4 недель до 16 месяцев.

1.8.5. Терапевтические стратегии в отношении пациентов с хронической спонтанной крапивницей, получающих Омализумаб

Эта стратегия изложена в статье Giménez Arnau AM et al. [154]. У медленных «ответчиков» лечение Омализумабом следует продолжать в течение 24 недель, чтобы получить устойчивый ответ ($UAS7 \leq 6$) [154, 194]. У пациентов с тяжелыми симптомами ($UAS7 > 28$) терапевтическая схема может быть изменена до введения шестой дозы. Терапевтическая стратегия должна выстраиваться в зависимости от типа ответа пациента на лечение Омализумабом (неотвечающие, частично отвечающие, хорошо отвечающие, полностью отвечающие) на визитах после 3-го и 6-го месяцев лечения [155]. Основная стратегия: изменение дозы или интервала между введениями препарата [155, 138]. Повышение дозы должно происходить постепенно каждые 4 недели от 300 мг/4 недели до 600 мг/4 недели (если есть необходимость) [155, 143, 245, 173, 383]. Согласно данным Curto et al. в реальной клинической практике 16% пациентов требуют повышения дозы до 450 мг/4 недели, в то время как 4% требуют повышения дозы до 600 мг/4 недели для достижения полного контроля заболевания. К факторам, указывающим на повышение дозы, относятся индекс массы тела ≥ 30 , возраст > 57 лет, предшествующее использование циклоспорина [117].

Кроме изменения дозы возможно изменение интервала в сторону уменьшения до 2-х недель вместо 4-х без изменения дозы 300 мг [254]. Увеличение интервала в лечебный период не рекомендовано, кроме ситуаций прекращения лечения [58]. Возможно, как сокращение интервала, так и увеличение дозы, но более рекомендуемой является стратегия увеличения дозы при сохраненном интервале [383, 315]. Тем не менее, стратегия уменьшения интервала может быть рассмотрена в следующих случаях: 1) когда обычная

стратегия (то есть повышающая дозировка) не дает никакого улучшения; 2) когда симптомы периодически ухудшаются, и показатель UAS7 увеличивается в течение двух недель до введения следующей дозы Омализумаба; 3) когда состояние не улучшается в течение первых двух недель после введения дозы; 4) в случаях, когда пациент выражает явное предпочтение этой стратегии. Можно ли увеличивать дозу Омализумаба более 600 мг? Введение дозы Омализумаба > 600 мг доказало свою безопасность и эффективность у пациентов с БА [176], но для пациентов с ХК подобных данных нет. Терапевтические стратегии, основанные либо на увеличении дозы, либо на сокращении интервала лечения, могут проводиться последовательно (никогда не одновременно) [254, 364]. На рисунке 10 отражены стратегии лечения Омализумабом пациентов с разными ответами на лечение.

У лиц, не отвечающих на лечение, существует две возможные терапевтические стратегии: 1) увеличить дозу Омализумаба при сохранении того же интервала лечения или 2) уменьшить интервал лечения при сохранении исходной дозы. В случаях, когда терапевтическая стратегия изменена, рекомендуется повторно оценить состояние пациента через 3 месяца после изменения стратегии; если реакция не меняется в лучшую сторону, рекомендуется отменить Омализумаб и пересмотреть лечение. Причем, если симптомы заболевания невыносимы, рекомендуется пересмотреть лечение раньше 6 месяцев.

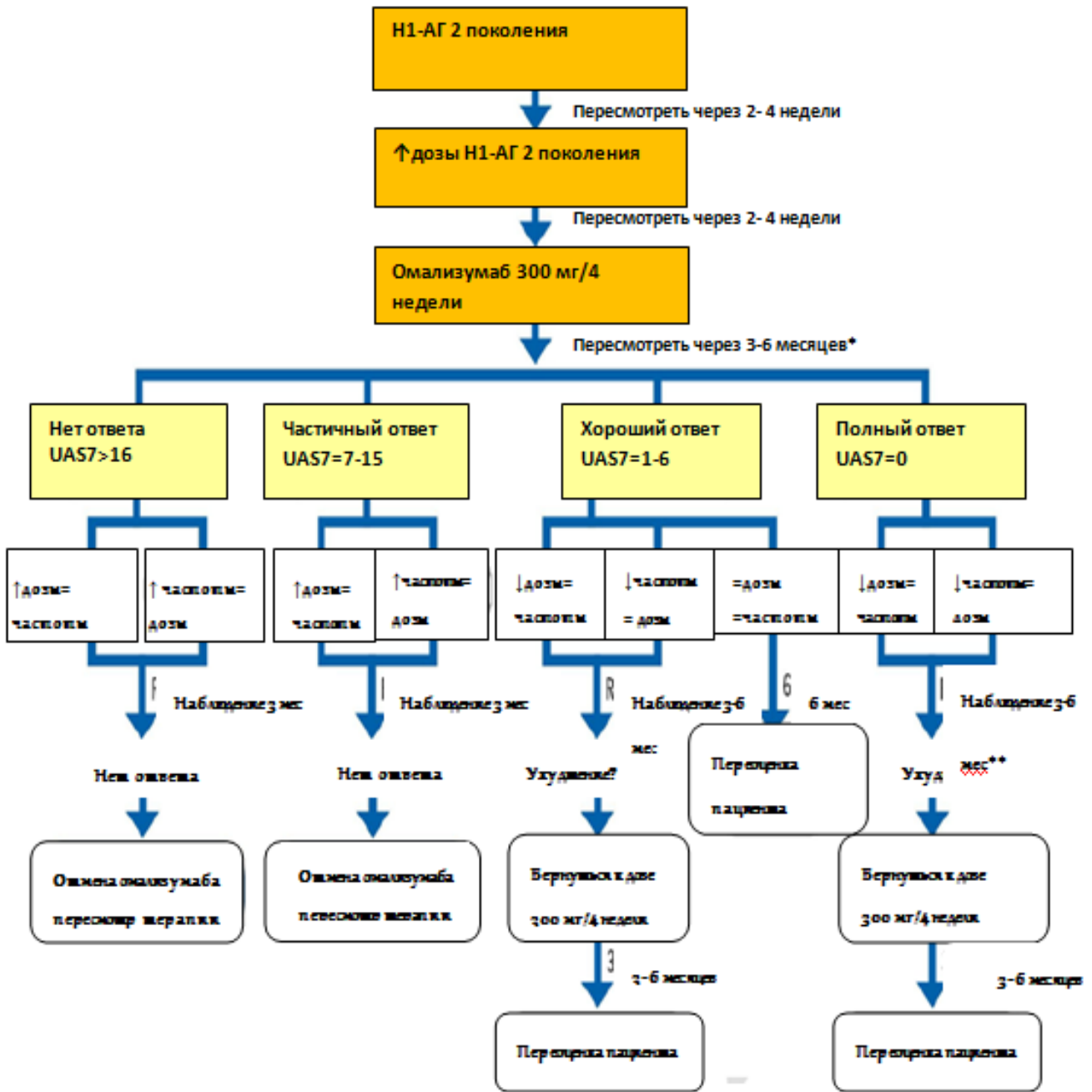


Рисунок 10 – Стратегии лечения Омализумабом пациентов с разными ответами на лечение

В случае частичного ответа на Омализумаб рекомендуется проведение терапии в течение 6 месяцев, хотя это зависит от состояния пациента и уровня его дискомфорта. Если UAS7 сохранится на уровне 7-15 баллов после 6 месяцев стандартной терапии, схема меняется как у неответающих пациентов. Если после 3-х месяцев терапии на новой схеме результатов нет, то необходимо пересмотреть лечение и отменить Омализумаб. В случае хорошего ответа рекомендуется

продолжать терапию Омализумабом до 6 месяцев. Если контроль заболевания остается хорошим, то можно рассмотреть изменение стратегии в попытке определить минимальную эффективную дозу для сохранения хорошего контроля. В этих случаях возможны три разные стратегии, а именно: 1) снижение дозы при сохраненном интервале; 2) увеличение интервала лечения при той же дозе 3) ничего не менять. Если доза или интервал лечения изменены, то пациент должен быть повторно оценен через три и шесть месяцев. Если контроль заболевания ухудшился, пациенту следует вернуться к прежней стандартной дозе и интервалу, а затем провести повторную оценку еще через три и шесть месяцев.

Для пациентов с полным ответом на терапию Омализумаба рекомендуется снижение дозы или полная отмена H1-АГ препаратов.

У пациентов с полным ответом изменение терапии может рассматриваться через 3 месяца терапии Омализумабом. Изменение стратегии предполагает уменьшение дозы при сохранении интервала или увеличение интервала при сохранении дозы, чтобы найти минимальную эффективную дозу или интервал. По возможности лечение должно быть прекращено. Если состояние пациента ухудшилось на повторной оценке через 3 или 6 месяцев после изменения стратегии, рекомендуется возврат к стандартной дозе и частоте (300 мг / 4 недели), а затем повторная оценка через три-шесть месяцев. Прекращение приема омализумаба следует рассматривать у пациентов, которые поддерживают устойчивый ответ, продолжающийся ≥ 8 недель, чтобы определить, достиг ли пациент ремиссии заболевания [154]. На сегодняшний день это наиболее сбалансированный, но не регламентированный алгоритм лечения Омализумабом пациентов с ХСК.

Фенотипы ХСК: Хроническая крапивница представляет собой группу гетерогенных состояний, объединенных общей клинической картиной. Развитие заболевания является следствием комбинации иммунных, генетических, средовых факторов и связано с активацией воспалительных, нейрогормональных, коагуляционных процессов [58]. Мы наблюдаем различные варианты течения

заболевания и ответа на терапию, что можно объяснить существованием эндотипов ХСК, связанных с патогенетическими формами развития заболевания на молекулярном и клеточном уровнях (аутоиммунная, нарушение внутриклеточных сигнальных механизмов, коагуляционного пути и т.д.). Фенотип ХСК – характеристика клинически значимого признака или суммы признаков (симптомы, лабораторные данные, ответ на терапию, демографические данные и т.д), позволяющая разделить пациентов на классификационно однородные группы. Положительным примером активного фенотипирования заболевания является бронхиальная астма. Существовало несколько классификаций бронхиальной астмы, основанных на этиологической концепции, функциональных нарушениях. Одним из наиболее оправданных вариантов классификации бронхиальной астмы явилась классификация клинко-патогенетических вариантов, предложенная Г. Б. Федосеевым в 1982 г. Возможные принципы фенотипирования бронхиальной астмы: выделение клинко-биологических параметров заболевания и кластерный анализ. Оба варианта имеют ограничения из-за авторского выбора переменных оценки. Второй вариант выглядит более объективным, т.к. основан на статистическом анализе совокупности данных большой выборки. Тем не менее, классификация Г. Б. Федосеева, не являясь кластерной, наиболее полно отражает современное понимание фенотипов бронхиальной астмы [29]. Классификационными признаками могут выступать тяжесть заболевания, возраст дебюта заболевания, ответ на терапию, триггеры, тип воспаления. Примерами кластерного анализа могут явиться два исследования, имевшие сходные результаты с выделением в обоих 3 кластеров: атопической бронхиальной астмы с дебютом в детском возрасте, бронхиальной астмы, сочетающейся с ожирением, представленный преимущественно женщинами с поздним дебютом бронхиальной астмы, и тяжелой бронхиальной астмы с поздним дебютом и выраженным нарушением функции легких [29].

Фенотипирование пациентов с ХСК начато с формулировкой определения ХСК: спонтанное появление волдырей, ангиоотекотков или того и другого более 6 недель вследствие известных или неизвестных причин, например, аутореактивности, т.е. аутоантител, активирующих тучные клетки [358]. Таким образом, можно выделить первые три фенотипа ХСК: ХСК с клиническими симптомами в виде волдырей, волдырей и ангиоотекотков (АО), изолированных ангиоотекотков. Хроническая крапивница часто сопровождается индуцируемой крапивницей. ХСК с АО является фенотипом очевидным, но недостаточно выявляемым. Так по данным обсервационного мультинационального исследования ASSURE-CU (ASsessment of the Economic and Humanistic Burden of Chronic Spontaneous/Idiopathic URticaria PatiEnts) целью которого была характеристика неадекватно контролировавшихся пациентов ХСК и оценка бремени заболевания, треть случаев ангиоотека за предыдущие 12 месяцев у пациентов с ХСК не была отмечена в медицинской документации, тем более, что врачи выявляют АО у 60% пациентов с ХСК. Тем временем, пациенты с ХСК и АО отличаются более тяжелым течением заболевания, серьезным поражением качества жизни, требуют больших затрат на лечение [349].

Фенотипирование ХСК позволит проводить оптимальное для выделенных групп пациентов лечение, наблюдение, профилактику обострения

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Группы пациентов

Работа выполнена в отделении «Аллергология и иммунотерапия» ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в 2003-2019 гг. в условиях реальной клинической практики. Для выполнения задач исследования проведен анализ медицинской документации 475 пациентов с диагнозом «Крапивница» (МКБ-10: L50). В изучаемую группу включен 381 пациент с диагнозом: «Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница (ХСК)», группой сравнения по частотному распределению аллелей гена DRB1 явились 108 доноров без диагноза ХСК. Пациенты обследовались и получали терапию в условиях специализированного аллергологического стационара ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России согласно Клиническим рекомендациям, действующим в указанные периоды времени. Для изучения многофакторной характеристики пациентов хронической спонтанной крапивницей на этапе стационарного обследования отобраны 317 пациентов в период с 09.2003 по 05.2008 гг. Исследование было ретроспективным однократным. Оценивались демографические, данные анамнеза заболевания; лабораторных показателей; данные аллергологического обследования; данные инструментального исследования; эффективности H₁-антигистаминных препаратов; оценки тяжести заболевания в момент обследования и последующего наблюдения.

Для исследования специфичностей гена DRB1 отобрано 226 больных ХСК, 108 доноров без диагноза ХСК. В группу по исследованию однонуклеотидных полиморфизмов включены 101 пациент и 108 доноров без диагноза ХСК. Исследование было проспективным однократным. Критериями исключения были уртикарный васкулит, изолированная физическая крапивница, пруриго, многоформная экссудативная эритема, папулезная крапивница, мастоцитоз, наследственный ангионевротический отек, онкологические и психические

заболевания, а также сопутствующие декомпенсированные соматические заболевания сердечно-сосудистой системы, неврологические, гематологические, желудочно-кишечные. Не включались пациенты, не относившиеся к этническим русским. Для изучения особенностей терапии пациентов ХСК Омализумабом проведено проспективное продольное исследование 91 пациента с диагнозом ХСК, получавших терапию Омализумабом (Ксоларом®) в отделении Аллергологии и Иммунотерапии ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» с апреля 2014 года по май 2019 года в условиях реальной клинической практики. Выборка была сплошной, критерии включения и исключения не применялись (Рисунок 11).

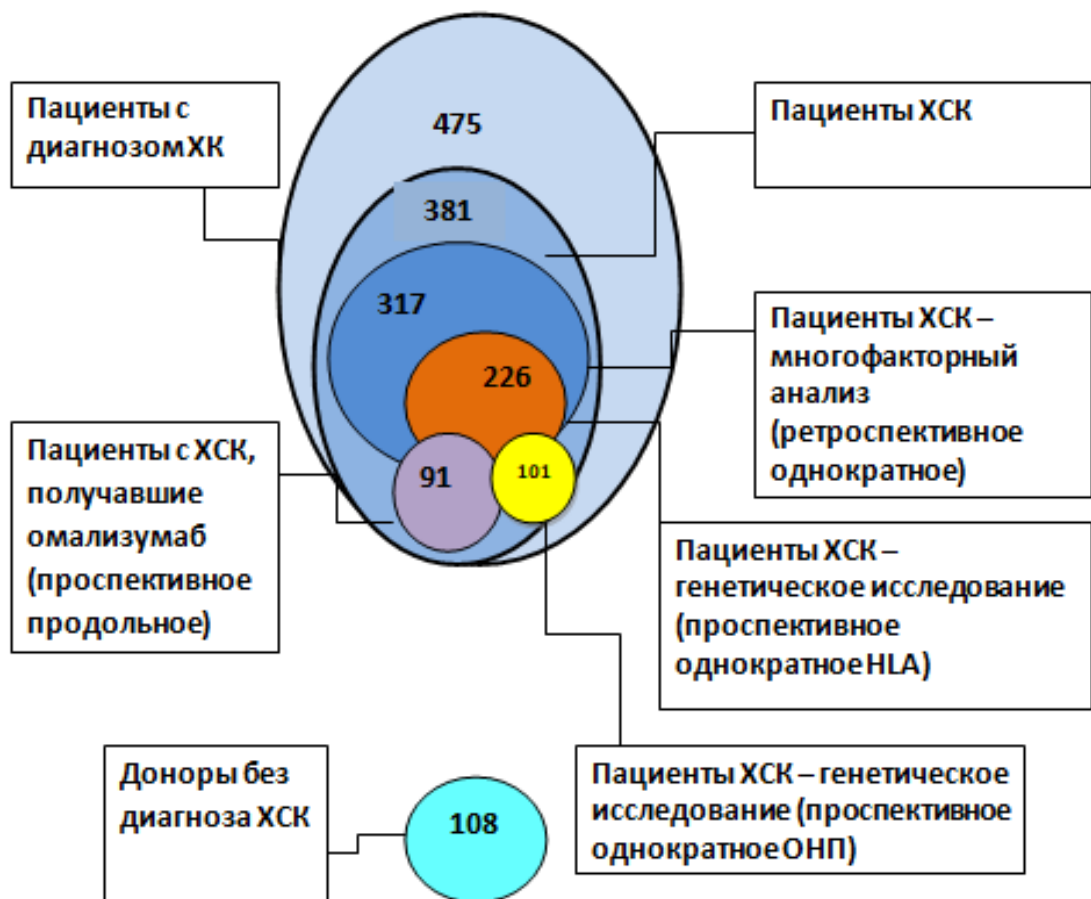


Рисунок 11– Дизайн исследования

2.2. Методы клинико-лабораторного обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Пациенты, включаемые в исследование, оценивались по следующим параметрам:

1. Возраст, пол пациента.

2. Характеристики течения заболевания (длительность, степень тяжести, наличие ангиоотеков, индуцированной крапивницы), жалобы на лихорадку, артралгии, миалгии, субфебрильную температуру, витилиго, фотодерматит, livedo reticularis, признаки кожного васкулита (жжения и болезненность кожи в области волдыря, резидуальные изменения в месте высыпаний).

3. Сопутствующие заболевания.

4. Аллергологический анамнез.

5. Проводимая терапия и ее эффективность.

Для мониторинга течения болезни и эффективности терапии использовалась балльная система – UAS и UAS 7 (Urticaria Activity Score 7). UAS7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч. за 7 последовательных дней (ПРИЛОЖЕНИЕ А) [175].

6. Данные физикального обследования.

Осмотр пациента терапевтический с обязательной оценкой состояния кожных покровов и видимых слизистых.

7. Кожное тестирование

Пациентам с ХСК после отмены H1-антигистаминных препаратов (если была возможность) в течение 3-5 дней, проводилось аллергологическое обследование с помощью кожного тестирования с коммерческими водно-солевыми бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, пищевыми аллергенами (производитель ФГУП НПО «Микроген» Ставрополь, Россия), внутрикожный тест с аутоывороткой.

Методика теста с аутосывороткой: кровь забирается в стерильных условиях из кубитальной вены в стеклянные пробирки без присадок. Кровь оставляется при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего центрифугируется в течение 10 минут, с использованием стендовой центрифуги с относительной центробежной силой 400–500 g [215]. Тестирование проводится на сгибательной поверхности предплечья, исключая запястья и места, где в предыдущие 48 часов были волдыри (места с рефрактерными к дальнейшей активации тучными клетками). Расстояние между каждой инъекцией – не менее 3–5 см. Кожа в данной зоне обрабатывается антисептиком. Необходимо ввести 50 μ l (0,05 мл) неразведенной аутологичной сыворотки внутрикожно и аналогичные объемы стерильного физиологического раствора (отрицательный контроль) и гистамина в концентрации 10 μ g/ml (положительный контроль). Положительным считается кожный тест, если диаметр гиперемизированного волдыря равен или превышает на 1,5 мм отрицательный тест-контроль через 30 минут. Тест не подлежит интерпретации, если тест-контроль положительный или тест с гистамином отрицательный. При этих условиях чувствительность и специфичность теста оценивается как 65-81% и 71–78% соответственно [17].

8. Лабораторные методы исследований.

8.1. Общий клинический анализ крови (содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ). Анализы выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г.А.).

8.2. Биохимический анализ крови: (содержание белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина, трансаминаз, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы. Анализы, выполненные в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г.А.)

8.3. Иммунологическое обследование: иммуноглобулины А, М, G, E общий, СРБ, РФ, антиДНК, криопротейны, АНФ, АНФ-Нер-2, ЦИК, АСЛ-О, р-ANCA, с-ANCA.

Иммунологическое обследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России (зав. отделением проф. Пинегин Б.В.) и в лаборатории клинической иммунологии Института ревматологии РАМН, зав. лабораторией д.м.н. проф. Сперанский А.И. (до 2007 года).

Для характеристики иммунологических показателей, выраженных в титрах, использовали среднюю геометрическую титров антител, которую определяли по формуле:

$$\text{Log } 2M = \frac{E \text{Log } 2a_i}{N},$$

где $\log_2 M$ – средняя геометрическая, выраженная в отрицательном логарифме при основании 2, $\log_2 a_i$ – отрицательный логарифм каждого из титров ряда; n – число сывороток данного титра; N – общее число наблюдений. Для перевода логарифмов в числовые значения использовали таблицы [28].

8.4. Исследование функционального состояния щитовидной железы и антитиреоидных антител.

ТТГ, Т4св., антитела к ТГ, антитела к ТПО. До 2012 года исследования гормонального профиля проводились в лаборатории радиоизотопных методов исследования ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (заведующий лабораторией – профессор В.З. Агранат) методом радиоиммунологического анализа наборами. После 2012 года исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г. А.).

8.5. Серологические исследования с целью диагностики гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса. Анализы выполнены в клинко-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г. А.).

8.6. Дифференцированное выявление в сыворотке крови антител к антигенам токсокары, трихинеллы, описторхисов, эхинококка, лямблий. Анализы выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г.А.).

8.7. Бактериологическое исследование фекалий. Анализы выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г.А.).

8.8. Бактериологическое исследование отделяемого из зева на флору и грибы. Анализы выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ГНЦ Института иммунологии ФМБА России (зав. отделением Мухтермова Г.А.).

Диагноз ХСК устанавливали, основываясь на жалобах, анамнестических данных, клинической картине, результатах лабораторного обследования.

8.9. Генетические исследования

8.9.1. Исследование специфичностей гена DRB1

Выделение ДНК проводилось из 0.5 мл крови, взятой с EDTA, по методу Higuchi (R.Higuchi, H.Erlich 1989). Амплификацию проводили на многоканальном термоцикле «МС2» (АО «ДНК-Технология», г. Москва).

Типирование локуса DRB1 проводилось в два этапа. Во время первого раунда геномная ДНК амплифицировалась в двух различных пробирках. В первой пробирке использовалась пара праймеров, амплифицирующая все известные аллели гена DRB1 (праймеры DRB_sen и DRB_as), а во второй – пара праймеров амплифицирующая только аллели, входящие в группы DR3, DR5, DR6, DR8 (праймеры DRB_3568s и DRB_as). В обоих случаях температурный режим амплификации (термоцикла «МС2» с активным регулированием) был следующим:

1. 94 С – мин.
2. 94 С- 20 сек. 7 циклов
67 С – 2 сек.
3. 92 С – 1 сек. 28 циклов

65 С – 2 сек.

Полученные продукты разводились в 10 раз и использовались на втором раунде.

При амплификации на втором раунде использовали следующий температурный режим.

1. 92 с – 1 сек. 15 циклов

64 С – 1 сек.

Описанным методом определяли 14 специфичностей гена DRB1: *01, *03, *04, *08, *09, *10, *17, *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16 [17, 14, 45, 7].

8.9.2. Исследование однонуклеотидных полиморфизмов

Таблица 6 – Исследованные однонуклеотидные полиморфизмы

ПЦР-система	Ген	rs	Полное название гена	Замена нуклеотид	Замена аминокислота
ctl	CTLA4	rs231775	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	+49 A/G	Thr17Ala
ct60	CTLA4	rs3087243	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	CT60 A>G or +6230G>A	
ptpn	PTPN22	rs2476601	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)	1858C/T	
ap51	APOA5	rs662799	apolipoprotein A-V	T-1131C	
tf23	TNF	rs361525	tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)	G-238A	
308	TNF	rs1800629	tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)	-308 G/A	

Метод: полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени, анализ кривых плавления, качественный анализ. В основе работы набора реагентов лежит принцип амплификации ДНК методом ПЦР. Процесс амплификации заключается в серии повторяющихся циклов

температурной денатурации ДНК, отжига праймеров комплементарных специфическому участку ДНК и последующей достройке полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой. В смесь для амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма. После окончания ПЦР проводится раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением прибора в виде графика. Если сигнальный зонд частично комплементарен ДНК-мишени, температура плавления такого дуплекса будет ниже температуры плавления дуплекса в случае полной комплементарности зонда. На основании температуры плавления сигнальных зондов проводится интерпретация результатов анализа. В состав смесей для амплификации, специфичных для каждого генетического полиморфизма, включена система для амплификации фрагмента геномной ДНК человека – внутренний контроль (ВК), который позволяет контролировать количество ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования. Система для амплификации геномной ДНК человека включает ДНК-зонд, который содержит флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. При образовании специфичного продукта ДНК-зонд разрушается, действие гасителя на флуоресцентную метку прекращается, что ведёт к возрастанию уровня флуоресценции. Количество разрушенных зондов (а, следовательно, и уровень флуоресценции) возрастает пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измеряется на каждом цикле амплификации. Использование трёх флуоресцентных красителей позволяет одновременно определять два аллеля и оценивать количество геномной ДНК в одной пробирке. Использование нескольких флуоресцентных красителей позволяет сократить количество пробирок, поскольку появляется возможность одновременно регистрировать результаты разных реакций амплификации, проходящих в одной пробирке. Исследование с использованием набора реагентов

состоит из этапов: выделение ДНК (пробоподготовка) и ПЦР-амплификация в режиме реального времени. Для проведения ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени используют детектирующие амплификаторы (ООО «НПО ДНК-Технология»): ДТлайт1, ДТпрайм2 или ДТ-96. Для контроля определения частой и редкой гомозигот при проведении исследования используют контрольные образцы к набору реагентов ФармакоГенетика. Контрольные образцы представляют собой смеси клонированных участков генов, выявляемых с применением набора, находящихся в частом или редком гомозиготных состояниях, которые предназначены для контроля качества исследования (определения частой и редкой гомозигот) конечным пользователем набора (Таблица 6) [12, 21].

2.3. Инструментальное обследование

По показаниям пациентам ХСК проводились следующие исследования:

1. Эзофагогастродуоденоскопия с определением базальной секреции и выявлением *Helicobacter pylori* в желудочном соке методом ПЦР.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы на аппарате Voluson Expert 730.
3. Рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа проводилось на аппарате «CLINOMAT» фирмы «Italray». Исследования проведены в стандартных проекциях. (Параметры: Kv – 100, mA – от 100 до 400, доза облучения при рентгенографии в среднем 0,5–0,6 мЗв) по стандартному протоколу.
4. Консультации специалистов: ЛОР, гематолог, онколог, гастроэнтеролог, гинеколог, дерматолог, эндокринолог и другие.
5. Стандартная 12 канальная электрокардиография на аппарате Cardiofax V, ECG 1500/ECG1550 по стандартному протоколу

2.4. Анализ эффективности антигистаминной терапии и применения глюкокортикостероидной терапии

Оценка эффективности предшествующей антигистаминной терапии в стандартных дозах для препаратов первого поколения в стандартных и в увеличенных дозах для препаратов второго поколения проводилась на основании ретроспективного анализа динамики основных клинических симптомов ХСК (волдыри и кожный зуд). Решение о назначении увеличенных доз H1-антигистаминных препаратов принималось после утверждения врачебной комиссией Клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» МЗ РФ и подписания информированного согласия пациентами.

Эффект антигистаминных препаратов считался полным при исчезновении волдырных высыпаний и кожного зуда, неполным – при уменьшении интенсивности кожного зуда, интенсивности и количества волдырных высыпаний. Отсутствие эффективности антигистаминных препаратов констатировали при сохранении интенсивности кожного зуда и интенсивности высыпаний по дневникам самоконтроля пациентов (UAS и UAS7) [353].

Анализ применения ГКС терапии: выявлялся факт кратковременного (3-10 дней) или длительного применения системных ГКС, как показатель тяжести заболевания и неэффективности стандартной H1-антигистаминной терапии на основании анализа медицинской документации.

2.5. Анализ эффективности, скорости наступления эффекта, длительности ремиссии, переносимости Омализумаба у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Анализ эффективности Омализумаба: эффективность терапии Омализумабом оценена по снижению индекса активности крапивницы UAS7. Полная эффективность – отсутствие высыпаний и кожного зуда (UAS7 0-3 балла), неполная – снижение (UAS7 4-28 баллов), отсутствие эффекта – нет снижения

(UAS7 30-42 балла) на основании заполнения дневника самоконтроля пациента [353].

Анализ скорости наступления эффекта и длительности ремиссии: оценивались на основании анализа дневника самоконтроля пациентов и их осмотра во время очередного визита перед введением омализумаба или телефонного визита после окончания терапии омализумабом в неделях.

Анализ переносимости Омализумаба: переносимость Омализумаба оценивалась по возникновению нежелательных явлений у пациентов, отражаемых в медицинских документах и дневниках контроля крапивницы.

2.6. Статистический анализ полученных результатов

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ демографических, клинических данных обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей

В исследование включены 317 пациентов с диагнозом ХСК, из них 236 женщин (74%) (Рисунок 12).

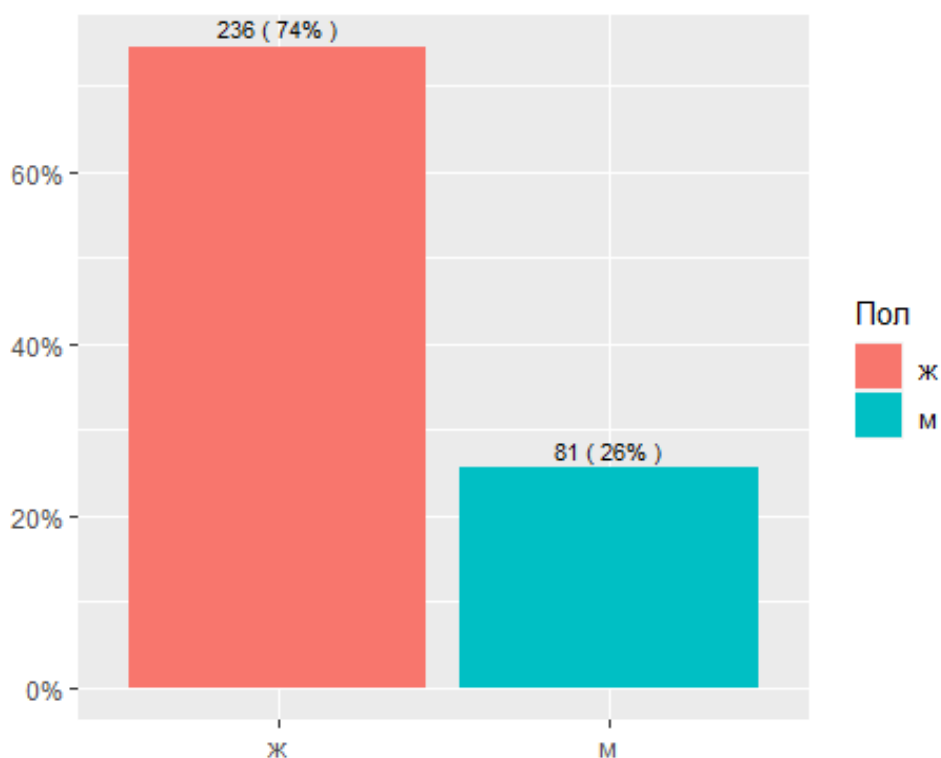


Рисунок 12 – Пол пациентов ХСК

Минимальный и максимальный возраст пациентов составляет 15 и 79 лет (Median (41.00 (32.00, 52.00); Mean (sd) 42.36 ± 14.06) (Рисунок 13).

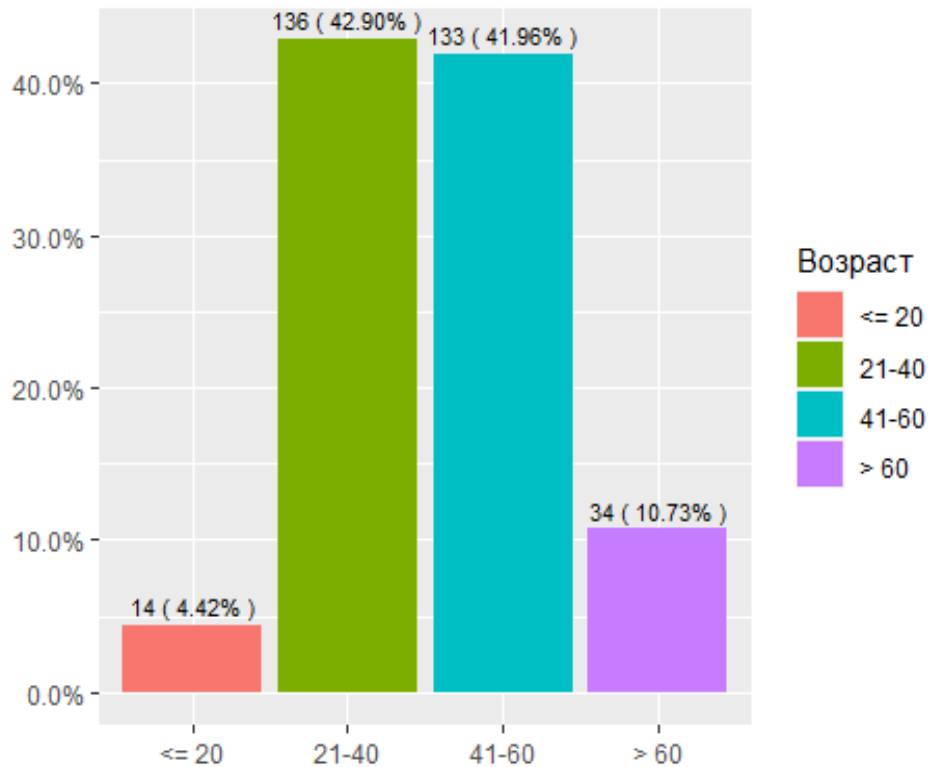


Рисунок 13 – Диапазон возраста пациентов с ХСК

Преобладают лица трудоспособного возраста от 21 до 60 лет. В исследовании наблюдались пациенты с длительностью заболевания от 6 до 576 месяцев. Почти 70% пациентов страдают крапивницей от 6 месяцев до 5 лет (Рисунок 14).

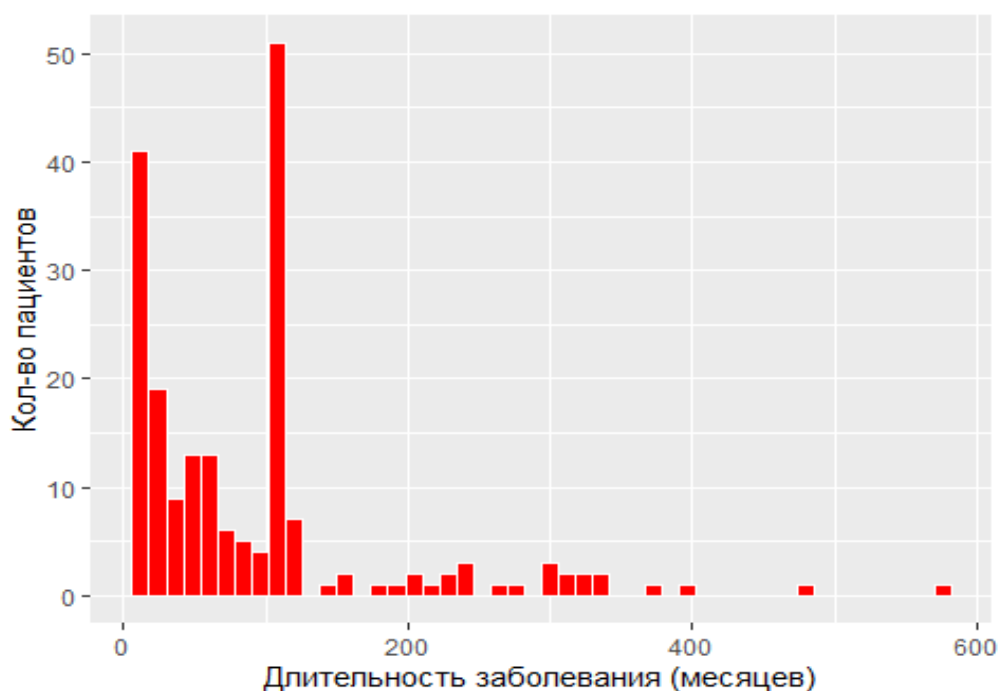


Рисунок 14 – Длительность заболевания

Медиана дебюта заболевания составила 34.00 (23.25, 45.00) лет (Таблица 7).

Таблица 7 – Возраст дебюта заболевания

Minimum	5
Maximum	72
Median (IQR)	34.00 (23.25, 45.00)
Mean (sd)	34.91 ± 13.70
Нет данных	2 (1.02%)

Сопутствующие ангиоотеки отмечены у 73% пациентов с ХСК, сочетание ХСК с индуцированной крапивницей отмечено в 7,6% случаев ХСК (Таблица 8).

Таблица 8 – Сочетание ХСК с индуцированной крапивницей

Индуцированная крапивница	
Да	24/317 (7.6%)
Нет	293/179 (92.4%)

В группе 196 пациентов проведен анализ сопутствующих заболеваний. Хронический гастрит и гастродуоденит выявлены у 191 (97%), язвенная болезнь 12-перстной кишки у 14 (7%), дискинезия желчевыводящих путей у 51 (26%), хронический холецистит у 33 (17%), хронический панкреатит у 25 (13%), хронический аутоиммунный тиреоидит у 41 (23%), миома матки у 18 (12%), дисфункция яичников у 9 (6%), мастопатия у 5 (3%), климактерический синдром у 5 (3%), сахарный диабет у 2 (1%), нарушения толерантности к углеводам у 37 (19%), синдром инсулинорезистентности у 3 (2%), хронический тонзиллит у 131 (67%), из них у 61 токсико-аллергическая форма. Паразитозы (лямблиоз, токсокароз, описторхоз, энтеробиоз) выявлены у 17 (9%) пациентов.

Атопические заболевания (аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия) выявлены у 21% пациентов из 317 с ХСК, эта ассоциация носила характер коморбидности. Ни у одного пациента выявленная сенсibilизация не была связана с обострением и персистенцией ХСК (Рисунок 15).

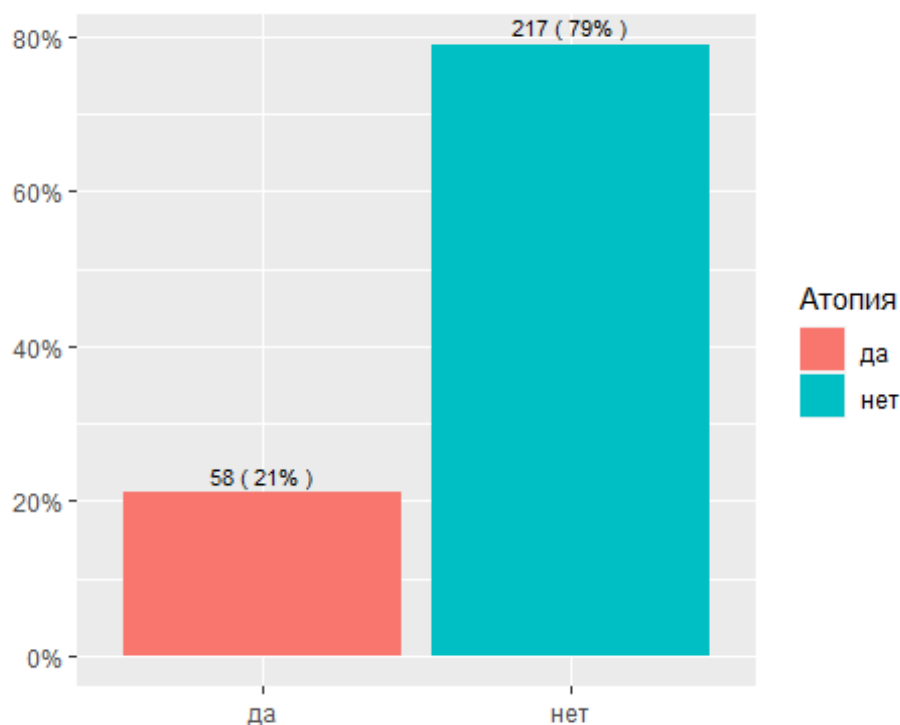


Рисунок 15 – Атопические заболевания у пациентов с ХСК

При сборе анамнеза в группе 196 пациентов обращали внимание на жалобы и симптомы, указывающие на неспецифическое воспаление, признаки аутоиммунных заболеваний и вероятный уртикарный васкулит (Таблица 9). Особенное внимание уделялось следующим симптомам и состояниям: артралгия, миалгия, лихорадка, фотодерматит, признаки кожного васкулита, ливедо, витилиго.

Таблица 9 – Количество пациентов с жалобами и симптомами, указывающими на неспецифическое воспаление, признаки аутоиммунных заболеваний и вероятный уртикарный васкулит

Жалобы и симптомы	(N = 196)
Артралгия	
да	41/196 (20.9%)
нет	155/196 (79.1%)
Миалгия	
да	6/196 (3.1%)
нет	190/196 (96.9%)
Лихорадка	
да	37/196 (18.9%)
нет	159/196 (81.1%)
Фотодерматит	
да	17/196 (8.7%)
нет	179/196 (91.3%)
Симптомы кожного васкулита	
да	50/196 (25.5%)
нет	146/196 (74.5%)
Ливедо сетчатое	
да	19/196 (9.7%)
нет	177/196 (90.3%)
Витилиго	
да	4/196 (2.0%)
нет	192/196 (98.0%)

Терапия пациентов с ХСК: терапия пациентов с ХСК традиционно начинается с приема Н1-АГ препаратов второго поколения в стандартной дозе,

при неэффективности или недостаточной эффективности доза увеличивается до 4-кратной. С 2014 года стало возможным применять Омализумаб для лечения ХСК, с 2018 года это третий этап терапии. До 2018 года пациенты получали лечение монтелукастом и H2-блокаторами гистаминовых рецепторов, указанное в клинических рекомендациях как третий этап терапии ХСК, в следующей редакции клинических рекомендаций по ведению ХК эти препараты исключены из этапной терапии и могут применяться ограниченно по показаниям [4, 353]. Применение H1-АГ препаратов первого поколения свидетельствует о незнании клинических рекомендаций. На любом этапе лечения в случае тяжелого обострения возможно применение глюкокортикостероидов короткими курсами. Но в условиях клинической практики пациенты часто получали длительные курсы ГКС терапии в связи с неэффективностью H1-антигистаминных средств и тяжелым течением крапивницы. Не все врачи, занимающиеся ведением пациентов с ХСК достаточно знакомы с актуальными клиническими рекомендациями, поэтому рекомендуют H1-АГ препараты 1 поколения (Таблица 10).

Таблица 10 – Эффективность H1-АГ препаратов первого и второго поколений у пациентов с ХСК (n=196)

Эффективность H1-АГ 1 поколения	
полная	60/156 (38.5%)
неполная	19/156 (12.2%)
отсутствие эффекта	77/156 (49.4%)
не принимали	40 (20.41%)
Эффективность H1-АГ 2 поколения	
полная	112/169 (66.3%)
неполная	30/169 (17.8%)
отсутствие эффекта	27/169 (16.0%)
не принимали	27 (13.78%)

В объединенной группе пациентов (принимавших Н1АГ препараты, из 317 человек) отмечена значительная доля пациентов (42%), не получивших пользы от приема Н1-АГ препаратов (Рисунок 16).

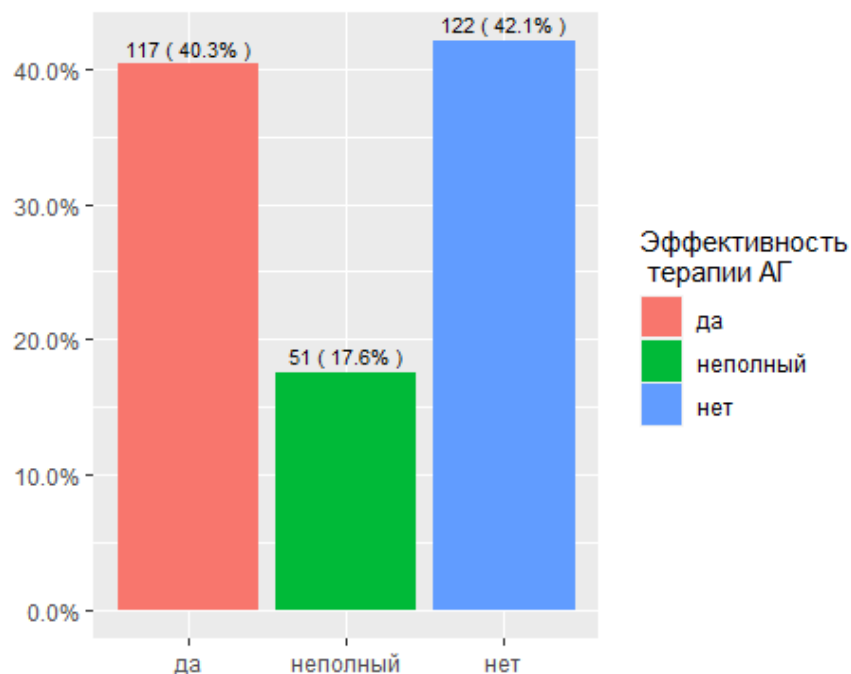


Рисунок 16 – Эффективность терапии ХСК Н1-АГ препаратами

В этой же группе из 317 пациентов есть данные о 203 пациентах получавших или не получавших ГКС. Абсолютное большинство из обследованных (94%) имели опыт применения ГКС (как коротким, так и длительными курсами) в связи с тяжелыми обострениями ХСК, подтвержденный медицинскими документами (Рисунок 17).

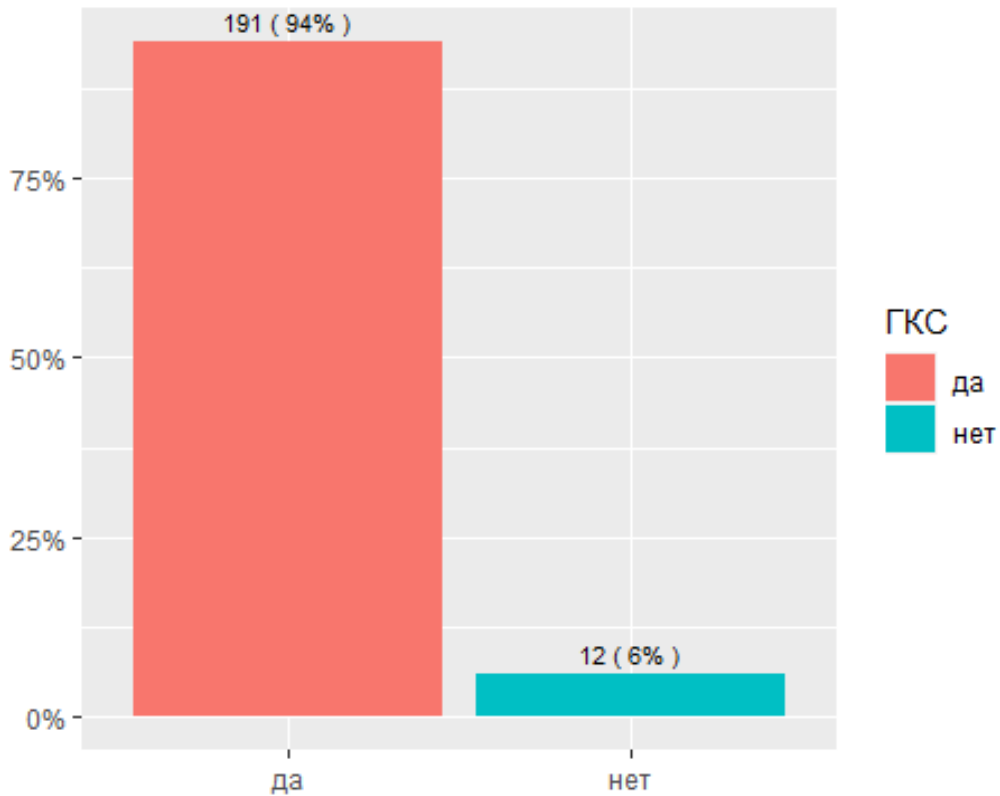


Рисунок 17 – Опыт применения ГКС терапии у пациентов с ХСК

3.2. Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Отклонение того или иного показателя выявлено у половины из 196 пациентов. Основные изменения: лейкоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг, моноцитоз и эозинофилия. Эти отклонения не повлекли за собой изменения диагностической концепции, терапии, не являлись клинически значимыми (Таблица 11).

Таблица 11 – Общий клинический анализ крови

Показатели	(N = 196)
эритроциты	
вне референсных значений	7/196 (3.6%)
в пределах референсных значений	189/196 (96.4%)
гемоглобин	
вне референсных значений	18/196 (9.2%)
в пределах референсных значений	178/196 (90.8%)
лейкоциты	
вне референсных значений	37/196 (18.9%)
в пределах референсных значений	159/196 (81.1%)
палочкоядерные нейтрофилы	
вне референсных значений	40/196 (20.4%)
в пределах референсных значений	156/196 (79.6%)
сегментоядерные нейтрофилы	
вне референсных значений	36/196 (18.4%)
в пределах референсных значений	160/196 (81.6%)
лимфоциты	
вне референсных значений	18/196 (9.2%)
в пределах референсных значений	178/196 (90.8%)
эозинофилы	
вне референсных значений	73/196 (37.2%)
в пределах референсных значений	123/196 (62.8%)
базофилы	
вне референсных значений	5/196 (2.6%)
в пределах референсных значений	191/196 (97.4%)
моноциты	
вне референсных значений	51/196 (26.0%)
в пределах референсных значений	145/196 (74.0%)
СОЭ	
вне референсных значений	21/196 (10.7%)
в пределах референсных значений	175/196 (89.3%)

Биохимическое исследование сыворотки крови (общий белок, альфа1, альфа2, гамма – глобулины, мочевины, креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ,

щелчная фосфатаза, глюкоза, холестерин) проведено всем пациентам с ХСК. Отклонения от референсных значений не были клинически значимыми, не привели к выявлению причины заболевания, не повлияли на выбор терапии, не были связаны с тяжестью заболевания.

В таблице 12 приведены данные иммунологического исследования сыворотки крови.

Таблица 12 – Данные иммунологического исследования сыворотки крови

Показатели	(N = 196)
СРБ	
выше референсных значений	30/132 (22.7%)
в пределах референсных значений	102/132 (77.3%)
нет данных	64 (32.65%)
РФ	
выше пределов референсных значений	27/87 (31.0%)
в пределах референсных значений	60/87 (69.0%)
нет данных	109 (55.61%)
Криоглобулины	
отрицательный результат	84/88 (95.5%)
положительный результат	4/88 (4.5%)
нет данных	108 (55.10%)
АТ к двуспиральной ДНК	
выше референсных значений	25/92 (27.2%)
в пределах референсных значений	67/92 (72.8%)
нет данных	104 (53.06%)
ЦИК	
выше референсных значений	25/87 (28.7%)
в пределах референсных значений	62/87 (71.3%)
нет данных	109 (55.61%)
АСЛ-О	
выше референсных значений	36/108 (33.3%)
в пределах референсных значений	72/108 (66.7%)
нет данных	88 (44.90%)
АНФ	
отрицательный	60/85 (70.6%)
положительный	25/85 (29.4%)
нет данных	111 (56.63%)

Продолжение таблицы 12

p-ANCA	
в пределах референсных значений	73/79 (92.4%)
выше референсных значений	6/79 (7.6%)
нет данных	117 (59.69%)
Ig G	
ниже референсных значений	26/60 (43.3%)
в пределах референсных значений	34/60 (56.7%)
нет данных	136 (69.39%)
Ig M	
вне пределов референсных значений	8/60 (13.3%)
в пределах референсных значений	52/60 (86.7%)
нет данных	136 (69.39%)
Ig A	
вне пределов референсных значений	11/60 (18.3%)
в пределах референсных значений	49/60 (81.7%)
нет данных	136 (69.39%)
IgE общий	
выше референсных значений	60/155 (38.7%)
в пределах референсных значений	95/155 (61.3%)
нет данных	41/155 (20.92%)

Выявленные отклонения не имели критического значения, не явились основанием для постановки диагноза аутоиммунного или иного заболевания [26, 35].

Исследование уровня антител к тиреопероксидазе, тиреотропного гормона у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, представляет интерес в связи с высокими цифрами коморбидности ХАИТ у пациентов с ХСК. Аутоантитела IgG к ТПО в настоящее время рассматриваются как возможный биомаркер длительности заболевания [327] и указывают на аутоиммунный патогенез заболевания [330]. Антитела к ТПО выявлены у 22,5% обследованных пациентов, у 17% выявлены повышенные уровни ТТГ, указывающие на гипотиреоз и необходимость гормонозаместительной терапии. Диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит» впервые выставлен 40 пациентам эндокринологом (Таблица 13).

Таблица 13 – Исследование уровня антител к ТПО, ТТГ и выявления пациентов ХСК с ХАИТ

Показатели	(N = 196)
IgG АТ к ТПО	
Выше референсных значений	40/178 (22.5%)
Ниже референсных значений	138/178 (77.5%)
Нет данных	18 (9.18%)
ТТГ	
Выше референсных значений	31/182(17.0%)
Ниже референсных значений	151/182 (82.0%)
Нет данных	27 (13.8%)
ХАИТ	
Да	40/168 (23.8%)
Нет	128/168 (76.2%)
Нет данных	28 (14.29%)

Выявление хеликобактерной инфекции и результаты ЭГДС: большинству пациентов (161 из 196) проведена эзофагогастродуоденоскопия. При эндоскопическом исследовании у всех пациентов выявлены те или иные изменения ЖКТ (от поверхностного гастрита у 12/7%, до язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения у 2/1%). У 52/43,3% из 120 пациентов выявлен *Helicobacter pylori*. При наличии показаний проводилась эрадикационная антихеликобактерная терапия.

Выявление вирусной, бактериальной, паразитарной инфекции: анализ данных серологического исследования с целью диагностики гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса, дифференцированного выявления в сыворотке крови антител к антигенам токсокары, трихинеллы, описторхисов, эхинококка, лямблий, бактериологического исследования фекалий, бактериологического исследования, отделяемого из зева на флору и грибы не дал критических и клинически значимых отклонений от референсных значений и не повлиял на выбор терапевтических опций. Результаты, выходящие за пределы референсных значений, имеющие клиническое значение позволили провести терапию сопутствующей патологии у пациентов ХСК.

Аллергологическое обследование: тест с аутосывороткой проведен 87 пациентам с ХСК из 317, остальным не удалось провести этот тест в связи с невозможностью отмены H1-антигистаминных препаратов, что является условием проведения теста, у 45% из 87 тест оказался положительным (Рисунок 18).

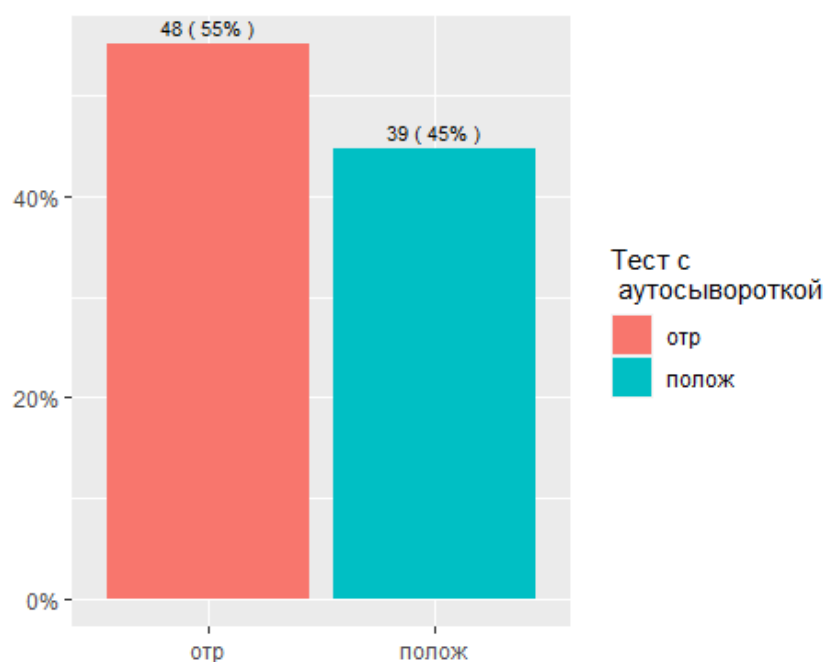


Рисунок 18 – Результаты теста с аутологичной сывороткой

3.3. Многофакторный анализ пациентов с различной степенью тяжести хронической спонтанной крапивницы

В результате анализа степени тяжести ХСК в группе из 317 пациентов выявлено преобладание тяжелой формы ХСК – у 153 (48,3%) пациентов (Рисунок 19). Разделение пациентов по степени тяжести проведено на основании оценки состояния пациента в период обострения по валидированному опроснику UAS 7. Семидневный балл 28-42 соответствует тяжелому течению заболевания, 16-27 баллов – средне-тяжелому, 7-15 баллов – легкому течению, 1-6 баллов – хорошо контролируемому заболеванию, 0 баллов – полному отсутствию симптомов [175, 353].

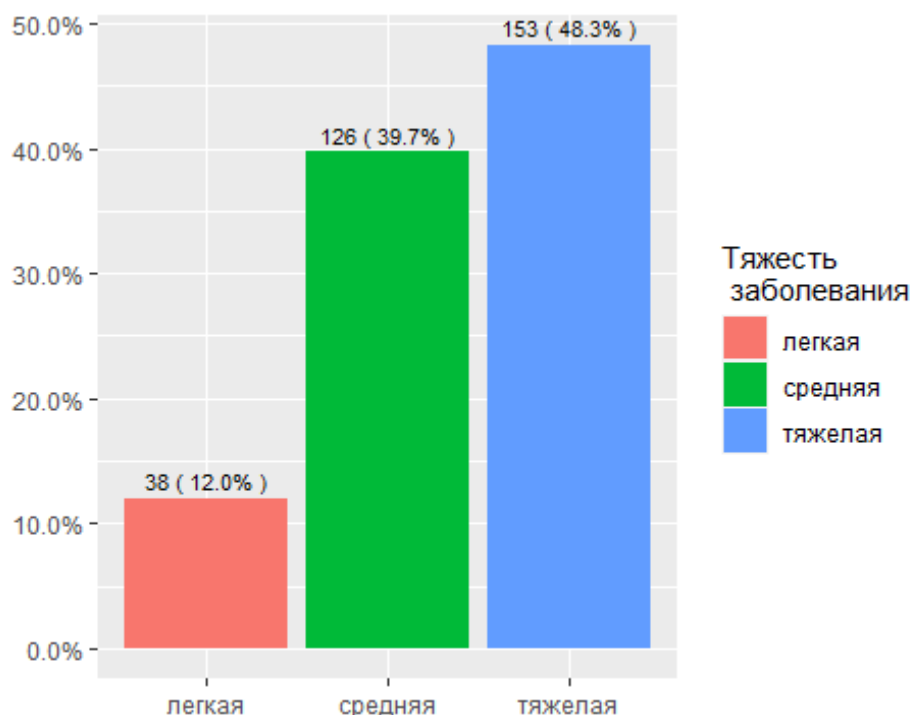


Рисунок 19 – Тяжесть крапивницы

Анализ связи тяжести заболевания с клиническими и лабораторными данными: учитывая большое количество пациентов ХСК тяжелого течения, торпидность этой группы к проводимой терапии, оказалось необходимым более точно охарактеризовать эту группу пациентов, для чего проведен анализ связи тяжести заболевания и клинико-лабораторных данных.

Анализ связи тяжести заболевания с клиническими данными: тяжесть заболевания не связана с возрастом дебюта ХСК, длительностью ХСК, наличием ангиоотеков, но связана с женским полом ($p=0,011$), у пациентов с тяжелым течением заболевания чаще наблюдается отсутствие ответа на H1-АГ первого и второго поколений (<0.001) (Таблица 14, Таблица 15, Рисунок 20).

Таблица 14 (n=196) – Связь тяжести заболевания с возрастом дебюта ХСК, длительностью ХСК, наличием ангиоотеков, ответом на Н1-АГ первого и второго поколений (n=196)

Течение заболевания		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Дебют Median (IQR)		42.0 (24.5)	33.0 (22.0)	34.0 (19.0)	0.511
Длительность заболевания Median (IQR)		30.0 (56.6)	24.0 (54.0)	12.0 (71.5)	0.812
Наличие ангиоотеков	да	17 (65.4)	72 (69.9)	54 (80.6)	0.193
	нет	9 (34.6)	31 (30.1)	13 (19.4)	

Таблица 15 – Связь тяжести заболевания с полом, возрастом, наличием атопических заболеваний (n=317)

Характеристика		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Пол	женский	21 (55.3)	93 (73.8)	122 (79.7)	0.011
	мужской	17 (44.7)	33 (26.2)	31 (20.3)	
Возраст	<= 20	3 (7.9)	9 (7.1)	2 (1.3)	0.061
	> 60	4 (10.5)	12 (9.5)	18 (11.8)	
	21-40	14 (36.8)	61 (48.4)	61 (39.9)	
	41-60	17 (44.7)	44 (34.9)	72 (47.1)	
Атопические заболевания	да	7 (20.6)	19 (18.1)	32 (23.5)	0.583
	нет	27 (79.4)	86 (81.9)	104 (76.5)	

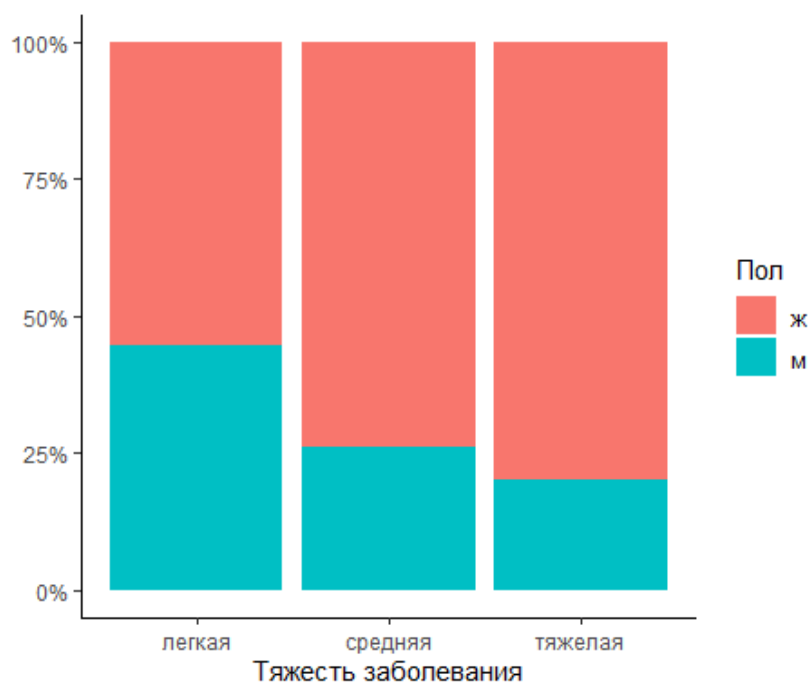


Рисунок 20 – Анализ связи тяжести заболевания с полом

Проанализирована связь артралгии, миалгии, лихорадки, фотодерматита, признаков кожного васкулита, ливедо, витилиго (симптомы неспецифического воспаления) в случаях, когда присутствовал один и/или более симптом. Группа тяжелого течения характеризуется достоверно более частым выявлением этих симптомов (Таблица 16).

Таблица 16 – Симптомы неспецифического воспаления у пациентов ХСК с разной степенью тяжести заболевания (n=196)

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

Проведен анализ связи тяжести ХСК с сопутствующей индуцируемой крапивницей. У пациентов с ХСК и сопутствующей индуцируемой крапивницей

(n=196) достоверно чаще встречается тяжелое течение заболевания (Рисунок 21, Рисунок 22, Таблица 17).

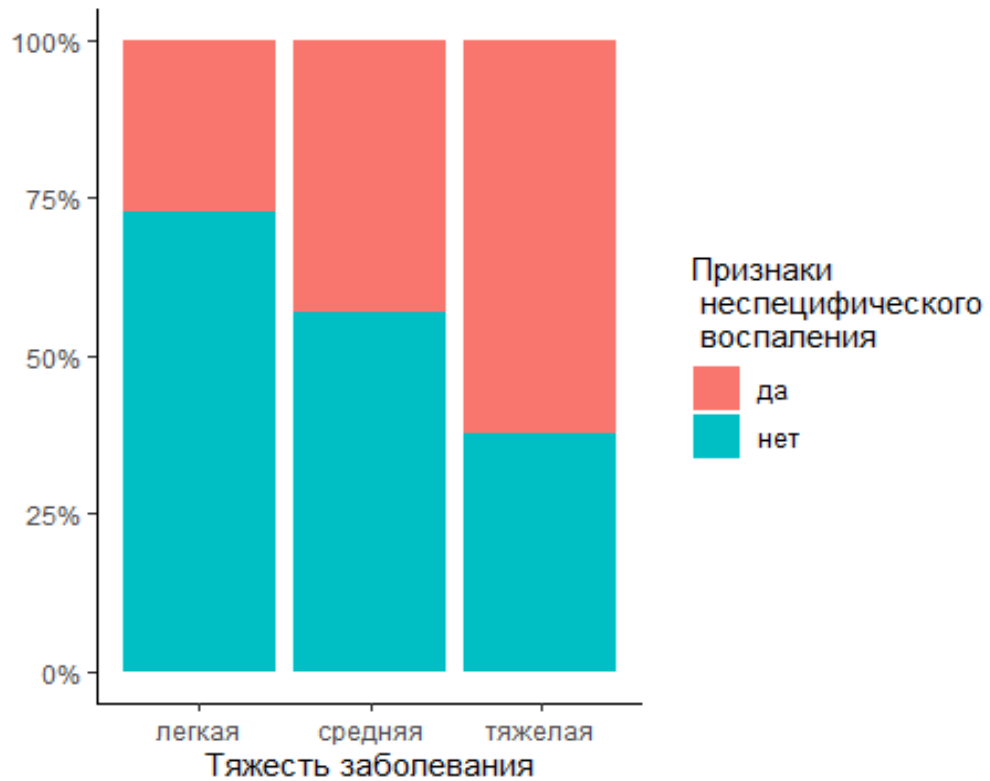


Рисунок 21 – Тяжесть заболевания

Таблица 17 – Тяжесть ХСК и сопутствующая индуцированная крапивница (n=196)

Индуцированная крапивница	Тяжесть заболевания			P
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Да	1 (5.9)	3 (4.8)	20 (20.0)	0.015
Нет	16 (94.1)	59 (95.2)	80 (80.0)	

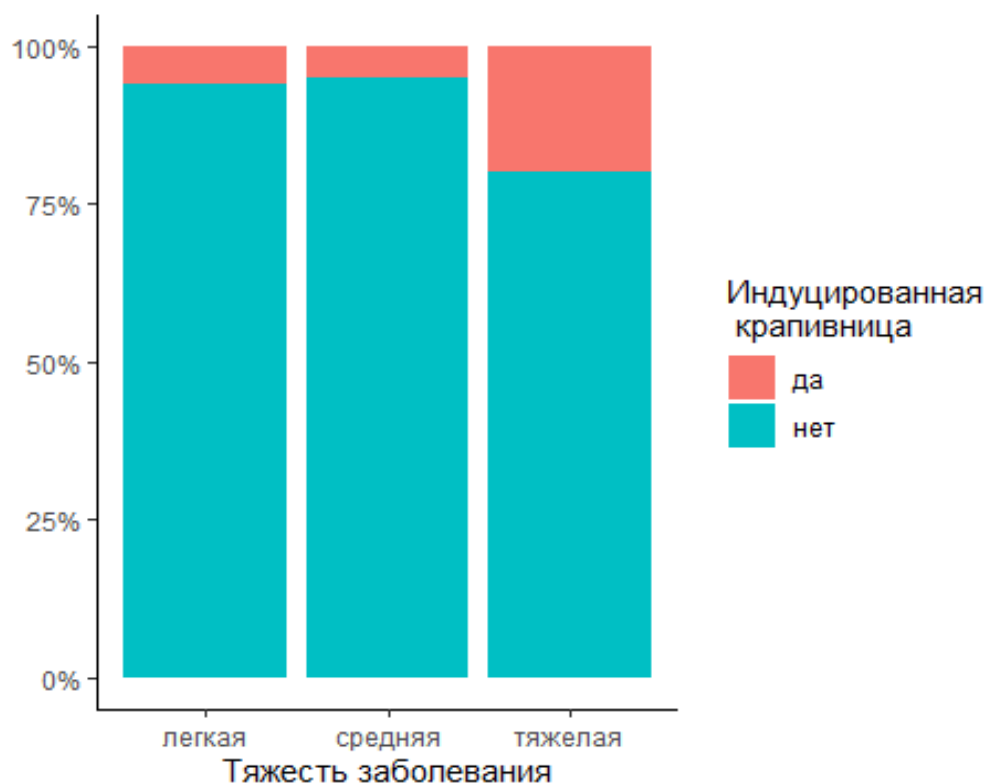


Рисунок 22 – Тяжесть ХСК и сопутствующая индуцированная крапивница (n=317)

Проведен анализ связи тяжести ХСК с ХАИТ. У пациентов с ХСК и ХАИТ достоверно чаще встречается тяжелое течение заболевания ($p=0,006$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Тяжесть ХСК и ХАИТ (n=196)

ХАИТ	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Да	4 (18.2)	8 (7.9)	27 (23.5)	0.006
Нет	18 (81.8)	93 (92.1)	88 (76.5)	

У пациентов ХСК *Helicobacter pylori* достоверно чаще выявляется в группе тяжелого и средне-тяжелого течения крапивницы (Таблица 19).

Таблица 19 – Тяжесть ХСК и выявление НР (n=196)

Тяжесть заболевания	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	p
НР +	3 (18.8)	27 (39.7)	22 (61.1)	0.010

Анализ связи выявленных изменений в ОАК со степенью тяжести ХСК позволил связать тяжелое течение с более частым выявлением лейкоцитоза ($p=0.016$). Необходимо отметить, что пациенты этой группы чаще требовали терапии ГКС, на фоне которой мог появляться обратимый лейкоцитоз (лейкемоидная реакция) (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели общего клинического анализа крови и тяжесть ХСК (n=196)

Показатели общего клинического анализа крови	Отношение к референсным значениям	Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Эритроциты	в пределах референсных значений	26 (100.0)	100 (97.1)	63 (94.0)	0.478
	вне пределов референсных значений		3 (2.9)	4 (6.0)	
Гемоглобин	вне пределов референсных значений	4 (15.4)	9 (8.7)	5 (7.5)	0.448
	в пределах референсных значений	22 (84.6)	94 (91.3)	62 (92.5)	
Лейкоциты	вне пределов референсных значений	2 (7.7)	15 (14.6)	20 (29.9)	0.016
	в пределах референсных значений	24 (92.3)	88 (85.4)	47 (70.1)	

Продолжение Таблицы 20

Палочкоядерные	вне пределов референсных значений	5 (19.2)	20 (19.4)	15 (22.4)	0.909
	в пределах референсных значений	21 (80.8)	83 (80.6)	52 (77.6)	
Сегментоядерные	вне пределов референсных значений	3 (11.5)	15 (14.6)	18 (26.9)	0.102
	в пределах референсных значений	23 (88.5)	88 (85.4)	49 (73.1)	
Лимфоциты	вне пределов референсных значений	1 (3.8)	7 (6.8)	10 (14.9)	0.142
	в пределах референсных значений	25 (96.2)	96 (93.2)	57 (85.1)	
Эозинофилы	вне пределов референсных значений	8 (30.8)	41 (39.8)	24 (35.8)	0.685
	в пределах референсных значений	18 (69.2)	62 (60.2)	43 (64.2)	
Базофилы	вне пределов референсных значений	2 (7.7)	2 (1.9)	1 (1.5)	0.217
	в пределах референсных значений	24 (92.3)	101 (98.1)	66 (98.5)	
Моноциты	вне пределов референсных значений	5 (19.2)	25 (24.3)	21 (31.3)	0.446
	в пределах референсных значений	21 (80.8)	78 (75.7)	46 (68.7)	

Продолжение Таблицы 20

СОЭ	вне пределов референсных значений	2 (7.7)	9 (8.7)	10 (14.9)	0.397
	в пределах референсных значений	24 (92.3)	94 (91.3)	57 (85.1)	

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

Анализ связи иммунологических показателей позволил сделать заключение о более частом выявлении повышенного уровня СРБ у пациентов с тяжелым течением ХСК (n=196) (Таблица 21).

Таблица 21 – Связь иммунологических показателей с тяжелым течением ХСК

Иммунологический показатель	Отношение к референсным значениям	Тяжесть заболевания			P
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
СРБ	Выше референсных значений	1 (7.7)	10 (14.9)	19 (36.5)	0.009
	В пределах референсных значений	12 (92.3)	57 (85.1)	33 (63.5)	
РФ	Выше референсных значений	2 (22.2)	14 (33.3)	11 (30.6)	0.845
	В пределах референсных значений	7 (77.8)	28 (66.7)	25 (69.4)	
Криоглобулины	Отрицательный результат	8 (88.9)	39 (95.1)	37 (97.4)	0.431
	Положительный результат	1 (11.1)	2 (4.9)	1 (2.6)	

Продолжение Таблицы 21

АТ к двуспиральной ДНК	В пределах референсных значений	6 (85.7)	29 (69.0)	32 (74.4)	0.721
	Выше референсных значений	1 (14.3)	13 (31.0)	11 (25.6)	
ЦИК	В пределах референсных значений	6 (66.7)	32 (80.0)	24 (63.2)	0.242
	Выше референсных значений	3 (33.3)	8 (20.0)	14 (36.8)	
АСЛ-О	Выше референсных значений	1 (11.1)	19 (33.3)	16 (38.1)	0.339
	В пределах референсных значений	8 (88.9)	38 (66.7)	26 (61.9)	
АНФ	отрицательный	7 (100.0)	29 (72.5)	24 (63.2)	0.142
	положительный		11 (27.5)	14 (36.8)	
p-ANCA	В пределах референсных значений	8 (100.0)	36 (90.0)	29 (93.5)	0.840
	Выше референсных значений		4 (10.0)	2 (6.5)	
IgG	Ниже референсных значений	4 (66.7)	12 (37.5)	10 (45.5)	0.451
	В пределах референсных значений	2 (33.3)	20 (62.5)	12 (54.5)	
IgM	Вне пределов референсных значений	2 (33.3)	3 (9.4)	3 (13.6)	0.224
	В пределах референсных значений	4 (66.7)	29 (90.6)	19 (86.4)	
IgA	Вне пределов референсных значений	1 (16.7)	5 (15.6)	5 (22.7)	0.884
	В пределах референсных значений	5 (83.3)	27 (84.4)	17 (77.3)	

Продолжение Таблицы 21

IgE общий	Выше пределов референсных значений	11 (52.4)	30 (36.1)	19 (37.3)	0.402
	В пределах референсных значений	10 (47.6)	53 (63.9)	32 (62.7)	

Анализ связи симптомов неспецифического воспаления у пациентов ХСК с данными иммунологического обследования показал связь лихорадки с повышенным уровнем СРБ ($p=0.011$), наличием АТ к двуспиральной ДНК ($p=0.031$) ($n=196$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Анализ связи симптомов неспецифического воспаления у пациентов ХСК с данными иммунологического обследования

Иммунологический показатель	Отношение к референсным значениям	Наличие лихорадки		p
		Да n (%)	Нет n (%)	
СРБ	Выше референсных значений	12 (41.4)	18 (17.5)	0.011
	В пределах референсных значений	17 (58.6)	85 (82.5)	
РФ	Выше референсных значений	10 (47.6)	17 (25.8)	0.102
	В пределах референсных значений	11 (52.4)	49 (74.2)	
Криоглобулины	Отрицательный результат	24 (100.0)	60 (93.8)	0.571
	Положительный результат		4 (6.2)	
АТ к двуспиральной ДНК	В пределах референсных значений	13 (54.2)	54 (79.4)	0.031
	Выше референсных значений	11 (45.8)	14 (20.6)	
ЦИК	В пределах референсных значений	16 (72.7)	46 (70.8)	1.000
	Выше референсных значений	6 (27.3)	19 (29.2)	

Продолжение Таблицы 22

АСЛ-О	Выше референсных значений	10 (41.7)	26 (31.0)	0.337
	В пределах референсных значений	14 (58.3)	58 (69.0)	
АНФ	отрицательный	16 (72.7)	44 (69.8)	1.000
	положительный	6 (27.3)	19 (30.2)	
p-ANCA	В пределах референсных значений	1 (5.3)	5 (8.3)	1.000
	Выше референсных значений	18 (94.7)	55 (91.7)	
Ig G	Ниже референсных значений	4 (36.4)	22 (44.9)	0.742
	В пределах референсных значений	7 (63.6)	27 (55.1)	
Ig M	Вне пределов референсных значений	11 (100.0)	41 (83.7)	0.330
	В пределах референсных значений		8 (16.3)	
Ig A	Вне пределов референсных значений	1 (9.1)	10 (20.4)	0.670
	В пределах референсных значений	10 (90.9)	39 (79.6)	
IgE общий	Выше пределов референсных значений	9 (32.1)	51 (40.2)	0.523
	В пределах референсных значений	19 (67.9)	76 (59.8)	

При оценке связи симптомов кожного васкулита у пациентов ХСК с данными иммунологического обследования отмечена тенденция к повышению уровня СРБ ($p=0,073$) и более частому выявлению уровня IgE, не выше референсных значений ($p=0,026$) ($n=196$) (Таблица 23).

Таблица 23 – Оценка связи симптомов кожного васкулита у пациентов ХСК

Иммунологический показатель	Отношение к референсным значениям	Кожный васкулит		p
		Да n (%)	Нет n (%)	
СРБ	Выше референсных значений	14 (33.3)	16 (17.8)	0.073
	В пределах референсных значений	28 (66.7)	74 (82.2)	

Продолжение Таблицы 23

РФ	Выше референсных значений	11 (33.3)	16 (29.6)	0.812
	В пределах референсных значений	22 (66.7)	38 (70.4)	
Криоглобулины	Отрицательный результат	31 (93.9)	53 (96.4)	0.629
	Положительный результат	2 (6.1)	2 (3.6)	
АТ к двуспиральной ДНК	В пределах референсных значений	26 (76.5)	41 (70.7)	0.632
	Выше референсных значений	8 (23.5)	17 (29.3)	
ЦИК	В пределах референсных значений	24 (68.6)	38 (73.1)	0.809
	Выше референсных значений	11 (31.4)	14 (26.9)	
АСЛ-О	Выше референсных значений	13 (40.6)	23 (30.3)	0.372
	В пределах референсных значений	19 (59.4)	53 (69.7)	
АНФ	Отрицательный	20 (60.6)	40 (76.9)	0.144
	Положительный	13 (39.4)	12 (23.1)	
p-ANCA	В пределах референсных значений	4 (13.3)	2 (4.1)	0.194
	Выше референсных значений	26 (86.7)	47 (95.9)	
IgG	Ниже референсных значений	11 (55.0)	15 (37.5)	0.271
	В пределах референсных значений	9 (45.0)	25 (62.5)	
IgM	Вне пределов референсных значений	3 (15.0)	5 (12.5)	1.000
	В пределах референсных значений	17 (85.0)	35 (87.5)	
IgA	Вне пределов референсных значений	2 (10.0)	9 (22.5)	0.307
	В пределах референсных значений	18 (90.0)	31 (77.5)	
IgE общий	Выше пределов референсных значений	7 (21.2)	53 (43.4)	0.026
	В пределах референсных значений	26 (78.8)	69 (56.6)	

Аллергологическое обследование: не получено данных о связи результатов теста с аутосывороткой с тяжестью заболевания (Таблица 24).

Таблица 24 – Тест с аутосывороткой (n=87) из 317

Тест с аутосывороткой	Тяжесть заболевания			p
	Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Отрицательный	3 (75.0)	16 (64.0)	29 (50.0)	0.406
Положительный	1 (25.0)	9 (36.0)	29 (50.0)	

Для тяжелого течения ХСК характерно отсутствие ответа на Н1-АГ препараты первого и второго поколений ($p < 0.001$) и потребность в ГКС (Таблица 25, Таблица 26).

Таблица 25 – Тяжесть заболевания и эффективность Н1-АГ препаратов (n=196)

Эффективность АГ препаратов		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Эффективность АГ 1 поколения	да	12 (60.0)	37 (46.2)	11 (19.6)	<0.001
	неполная	3 (15.0)	11 (13.8)	5 (8.9)	
	нет эффекта	5 (25.0)	32 (40.0)	40 (71.4)	
Эффективность АГ 2 поколения	да	17 (81.0)	71 (77.2)	24 (42.9)	<0.001
	неполная	3 (14.3)	14 (15.2)	13 (23.2)	
	нет эффекта	1 (4.8)	7 (7.6)	19 (33.9)	

Таблица 26 – Тяжесть заболевания и эффективность Н1-АГ препаратов, потребность в ГКС (n=317)

Эффективность терапии		Тяжесть заболевания			p
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
Эффективность терапии Н1-АГ препаратами	да	22 (66.7)	71 (61.7)	24 (16.9)	<0.001
	неполная	4 (12.1)	23 (20.0)	24 (16.9)	
	не принимали	7 (21.2)	21 (18.3)	94 (66.2)	
Потребность в ГКС терапии	да	16 (76.2)	53 (96.4)	122 (96.1)	0.006
	нет	5 (23.8)	2 (3.6)	5 (3.9)	

3.4. Генетическое исследование

3.4.1. Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов ХСК

Проведен сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 у пациентов ХСК и условно-здоровых доноров (Таблица 27, Рисунок 23).

Таблица 27 – Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей HLA-DRB1 с ХСК (n=226) и условно-здоровых доноров (n=108)

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*01	40	17.70	20	18.52	0.982	0.879
DRB1*03	40	17.70	21	19.44	0.962	0.762
DRB1*04	76	33.63	13	12.04	1.395	0.000
DRB1*07	48	21.24	28	25.93	0.915	0.403
DRB1*08	9	3.98	5	4.63	0.948	0.776
DRB1*09	12	5.31	5	4.63	1.046	1.000
DRB1*10	3	1.33	4	3.70	0.628	0.219
DRB1*11	50	22.12	30	27.78	0.902	0.274
DRB1*12	8	3.54	4	3.70	0.985	1.000
DRB1*13	53	23.45	28	25.93	0.957	0.683
DRB1*14	16	7.08	1	0.93	1.421	0.015
DRB1*15	46	20.35	28	25.93	0.898	0.262
DRB1*16	22	9.73	9	8.33	1.054	0.841

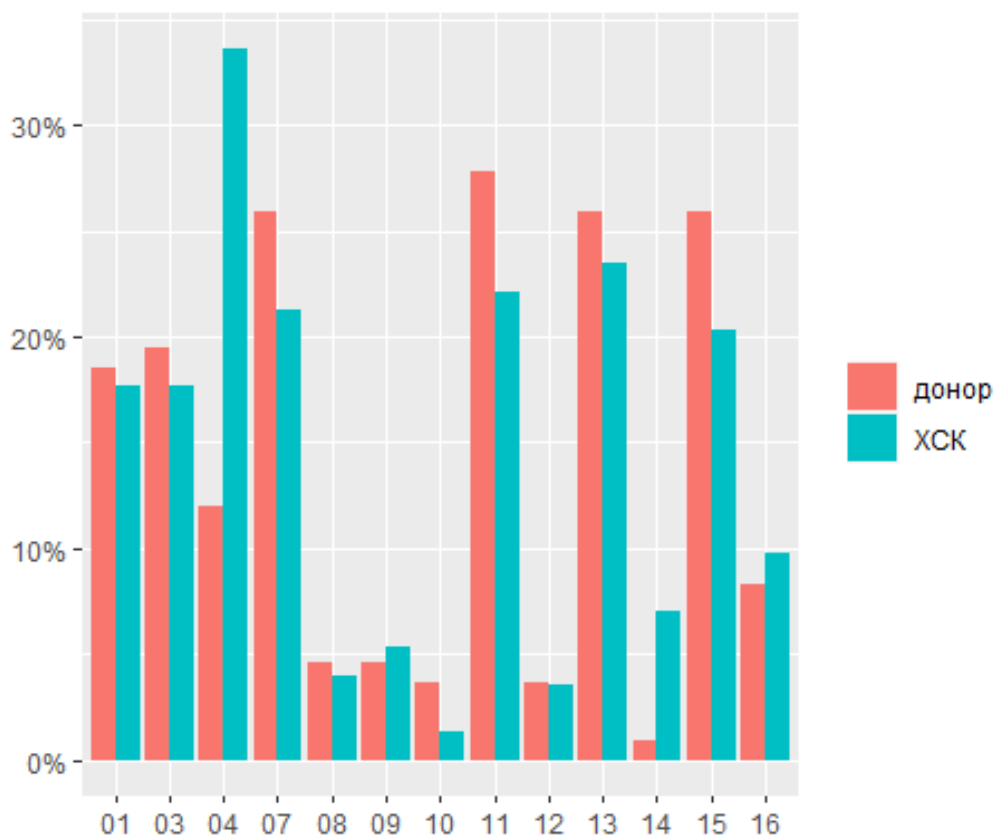


Рисунок 23 – Специфичности HLA- DRB1 с ХСК (n=226) и условно-здоровых доноров (n=108)

При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 (RR = 1.395 p<0.001) и HLA-DRB1*14 (RR =1.421 p=0.011) у пациентов с ХСК.

Проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК с учетом известных предрасполагающих/защитных вариантов гена DRB1 HLA II класса. Применено понятие группа высокого риска (ГВР) или маркер-маркер (mm), если в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1 из группы DRB1: *01, *03, *04, *08, *09, *10; группа низкого риска (ГНР) или маркер-немаркер (nn), в генотипе присутствовали любые два варианта гена DRB1: *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16; группа промежуточного риска (ГПР) или маркер-немаркер (mn), если в генотипе один вариант был из группы DRB1: *01, *03, *04, *08, *09, *10 а другой – из группы DRB1: *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16 (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ распределения специфичностей аллелей DRB1 HLA II в группе пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы высокого риска (ГВР/mm). ХСК – 42, доноры – 13

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*1	13	30.95	6	46.15	0.849	0.336
DRB1*3	17	40.48	7	53.85	0.878	0.525
DRB1*4	32	76.19	4	30.77	1.689	0.006
DRB1*8	5	11.90	1	7.69	1.104	1.000
DRB1*9	6	14.29	1	7.69	1.143	1.000
DRB1*10	1	2.38	4	30.77	0.244	0.009

Распределение специфичностей аллелей DRB1 HLA II у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы промежуточного риска (ГПР/mm) характеризуется преобладанием специфичности *04 у пациентов ХСК ($p=0,006$) (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнительный анализ встречаемости аллелей DRB1 у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров (промежуточный риск (ГПР/mm)). ХСК – 106, доноры – 45

HLA-DRB1	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*01	27	25.47	14	31.11	0.917	0.549
DRB1*03	23	21.70	14	31.11	0.854	0.223
DRB1*04	44	41.51	9	20.00	1.312	0.015
DRB1*07	20	18.87	8	17.78	1.022	1.000
DRB1*08	4	3.77	4	8.89	0.701	0.239
DRB1*09	6	5.66	4	8.89	0.846	0.486
DRB1*10	2	1.89	0	0.00	1.433	1.000
DRB1*11	24	22.64	10	22.22	1.007	1.000
DRB1*12	3	2.83	1	2.22	1.070	1.000
DRB1*13	23	21.70	9	20.00	1.030	1.000
DRB1*14	8	7.55	1	2.22	1.288	0.281
DRB1*15	21	19.81	11	24.44	0.919	0.521
DRB1*16	7	6.60	5	11.11	0.819	0.343

У пациентов с ХСК с вариантами генов группы промежуточного риска (ГПР/nn) наиболее часто в сравнении с условно-здоровыми донорами встречается специфичность *04 (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительный анализ распределения специфичностей гена DRB1 у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы низкого риска (ГНР/nn) ХСК – 78, доноры – 50

Варианты	ХСК, n	ХСК, %	Доноры, n	Доноры, %	RR	p-value
DRB1*07	28	35.90	20	40	0.933	0.709
DRB1*11	26	33.33	20	40	0.891	0.457
DRB1*12	5	6.41	3	6	1.027	1.000
DRB1*13	30	38.46	19	38	1.008	1.000
DRB1*14	8	10.26	0	0	1.714	0.022
DRB1*15	25	32.05	17	34	0.966	0.849
DRB1*16	15	19.23	4	8	1.366	0.125

Распределение специфичностей аллелей DRB1 HLA II у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы низкого риска (ГНР/nn) характеризуется преобладанием специфичности *14 у пациентов ХСК ($p=0,022$) (Таблица 31).

Таблица 31 – Распределение частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы высокого риска (ГВР/mm)

Варианты	ХСК, %	Доноры, %	RR	p-value
1-10	0.00	1.85	0.000	0.149
1-3	2.92	3.70	0.904	0.738
1-4	1.75	0.00	1.643	0.286
3-10	1.17	0.93	1.089	1.000
3-4	4.09	1.85	1.280	0.490
3-8	0.58	0.00	1.635	1.000
3-9	0.58	0.00	1.635	1.000
4-4	3.51	1.85	1.232	0.491

Продолжение Таблицы 31

4-8	1.17	0.00	1.639	0.524
4-9	2.34	0.00	1.647	0.161
8-8	0.00	0.93	0.000	0.387
9-10	0.00	0.93	0.000	0.387

Достоверных различий в результате сравнительного анализа распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы высокого риска (ГВР/mm) не получено (Таблица 32).

Таблица 32 – Сравнительный анализ частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК (n=56) и условно-здоровых доноров (n=50) с вариантами генов группы низкого риска (ГНР/mm)

Варианты	ХСК, %	Доноры, %	RR	p-value
11-11	1.17	3.70	0.538	0.211
11-12	0.00	0.93	0.000	0.387
11-13	2.92	4.63	0.810	0.517
11-14	0.58	0.00	1.635	1.000
11-15	2.92	3.70	0.904	0.738
11-16	1.17	0.93	1.089	1.000
12-13	0.58	0.00	1.635	1.000
12-15	0.58	0.00	1.635	1.000
12-16	0.58	0.00	1.635	1.000
13-13	1.75	4.63	0.605	0.268
13-14	0.58	0.00	1.635	1.000
13-15	1.17	4.63	0.460	0.113
13-16	1.17	0.93	1.089	1.000
14-15	1.17	0.00	1.639	0.524
15-15	2.34	1.85	1.090	1.000
15-16	2.34	1.85	1.090	1.000
7-11	1.75	4.63	0.605	0.268
7-12	0.58	1.85	0.541	0.562
7-13	2.34	2.78	0.931	1.000
7-14	1.17	0.00	1.639	0.524
7-15	2.34	3.70	0.811	0.715
7-16	1.17	0.00	1.639	0.524
7-7	2.34	5.56	0.644	0.193

Достоверных различий в результате сравнительного анализа аллельных вариантов гена DRB1 у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы низкого риска (ГНР/nn) не получено.

3.4.2. Сравнительный анализ однонуклеотидных полиморфизмов

Проведен сравнительный анализ однонуклеотидных полиморфизмов CTLA4, PTPN22, APOA5, TNF у пациентов с ХСК и у условно-здоровых доноров (Таблица 33).

Таблица 33 – Распределение частот аллелей генов CTLA4 (rs231775, rs3087243), PTPN22 (rs2476601), APOA5 (rs662799), TNF (rs361525, rs1800629) у пациентов с ХСК (n=101) и условно-здоровых доноров (n=108)

ген	rs	Аллели	Донор n (%)	ХСК n (%)	p
CTLA4	rs231775	A A	35 (32.4)	31 (30.7)	0.746
		A G	55 (50.9)	49 (48.5)	
		G G	18 (16.7)	21 (20.8)	
CTLA4	rs3087243	A A	18 (16.7)	14 (13.9)	0.607
		G A	48 (44.4)	41 (40.6)	
		G G	42 (38.9)	46 (45.5)	
PTPN22	rs2476601	C C	81 (75.0)	61 (60.4)	0.048
		C T	22 (20.4)	36 (35.6)	
		T T	5 (4.6)	4 (4.0)	
APOA5	rs662799	T C	12 (11.1)	12 (11.9)	1.000
TNF	rs361525	T T	96 (88.9)	89 (88.1)	0.336
		G A	14 (13.0)	8 (7.9)	
		G G	94 (87.0)	93 (92.1)	
TNF	Rs1800629	A A	2 (1.9)	1 (1.0)	0.671
		G A	25 (23.1)	28 (27.7)	
		G G	81 (75.0)	72 (71.3)	

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

Распределение аллелей гена RTPN22 (rs2476601) у пациентов с ХСК (n=101) и условно-здоровых доноров (n=108) (Таблица 34).

Таблица 34 – Распределение аллелей гена RTPN22 (rs2476601) у пациентов с ХСК

Аллели	Донор n (%)	ХСК n (%)	p
С	103 (95.4)	97 (96.0)	1.000
Т	27 (25.0)	40 (39.6)	0.027

Частота аллеля Т полиморфизма С1858Т (rs2476601) встречается достоверно чаще (p=0.027) у пациентов с ХСК, чем у условно-здоровых доноров (Таблица 35).

Таблица 35 – Распределение частот аллелей гена RTPN22 с демографическими, гендерными и клиническими характеристиками пациентов с ХСК

Полиморфизм	Показатели	С С	С Т	Т Т	p
HLA	mm	11 (19.3)	5 (13.9)	0 (0.0)	0.630
	mn	33 (57.9)	18 (50.0)	3 (75.0)	
	nn	13 (22.8)	13 (36.1)	1 (25.0)	
Пол	ж	14 (24.6)	9 (25.0)	1 (25.0)	1.000
	м	43 (75.4)	27 (75.0)	3 (75.0)	
Возраст	Median (IQR)	37.0 (24.0)	30.5 (21.0)	38.0 (19.8)	0.403
Длительность заболевания (лет)	Median (IQR)	3.0 (9.0)	2.0 (4.8)	3.0 (6.6)	0.120
Возраст дебюта	Median (IQR)	29.0 (28.8)	27.5 (17.8)	31.5 (27.8)	0.924
ГКС короткй курс	да	17 (29.8)	12 (33.3)	2 (50.0)	0.689
	нет	39 (68.4)	24 (66.7)	2 (50.0)	
	(Missing)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ГКС длительный курс	да	10 (17.5)	11 (30.6)	1 (25.0)	0.315
	нет	46 (80.7)	25 (69.4)	3 (75.0)	
	(Missing)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Тяжелое течение	да	10 (17.5)	11 (30.6)	1 (25.0)	0.315
	нет	46 (80.7)	25 (69.4)	3 (75.0)	
	(Missing)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Продолжение Таблицы 35

АГ эффективность	да	16 (28.6)	7 (19.4)	2 (50.0)	0.598
	неполная	26 (46.4)	17 (47.2)	1 (25.0)	
	нет	14 (25.0)	12 (33.3)	1 (25.0)	
Аутоиммунные нарушения	да	37 (64.9)	26 (72.2)	2 (50.0)	0.553
	нет	20 (35.1)	10 (27.8)	2 (50.0)	
Ангиоотеки	да	15 (26.3)	11 (30.6)	1 (25.0)	0.920
	нет	42 (73.7)	25 (69.4)	3 (75.0)	

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

3.5. Участие врачей разных профилей в ведении пациентов с хронической спонтанной крапивницей

На догоспитальном этапе пациенты (n=196) наблюдались у специалистов (терапевта, дерматолога, аллерголога) или не получали медицинской помощи. Аллергологи и терапевты – основные специалисты, к которым обращались пациенты с ХСК. Удивительным фактом оказалось преобладание терапевтов среди специалистов, ведущих пациентов с тяжелой формой ХСК (Рисунок 24, Рисунок 25, Таблица 36).

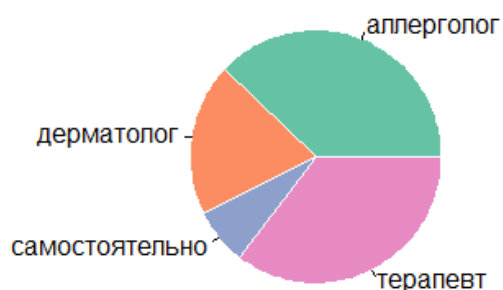


Рисунок 24 – Участие специалистов в ведении пациентов с ХСК и самолечение

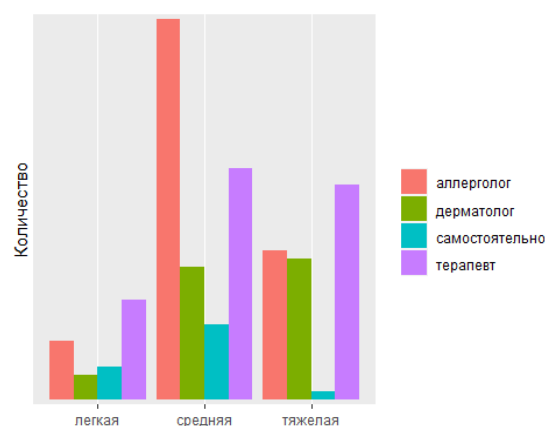


Рисунок 25 – Участие специалистов в ведении пациентов с ХСК разной степени тяжести и самолечение

Таблица 36 – Участие специалистов в ведении пациентов с ХСК разной степени тяжести и самолечение (n=196)

Врач	Тяжесть крапивницы		
	легкая (n = 26)	средняя (n = 103)	тяжелая (n = 67)
терапевт	12 (46.15%)	31 (30.10%)	27 (40.30%)
дерматолог	3 (11.54%)	16 (15.53%)	19 (28.36%)
аллерголог	7 (26.92%)	49 (47.57%)	21 (31.34%)
самостоятельно	4 (15.38%)	9 (8.74%)	1 (1.49%)

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ, ПОЛУЧИВШИХ ТЕРАПИЮ ОМАЛИЗУМАБОМ

4.1. Характеристика пациентов хронической спонтанной крапивницей, получивших терапию Омализумабом

В обследованной группе (n=91) преобладали женщины с медианой возраста 46 лет [34.0; 58.0] – 71,4% пациентов; медиана возраста пациентов в группе составила 45 лет [34.0;56.0]; медиана возраста мужчин составила 42.5 [36.2;49.5] – 28,6% пациентов (Рисунок 26, Рисунок 27).

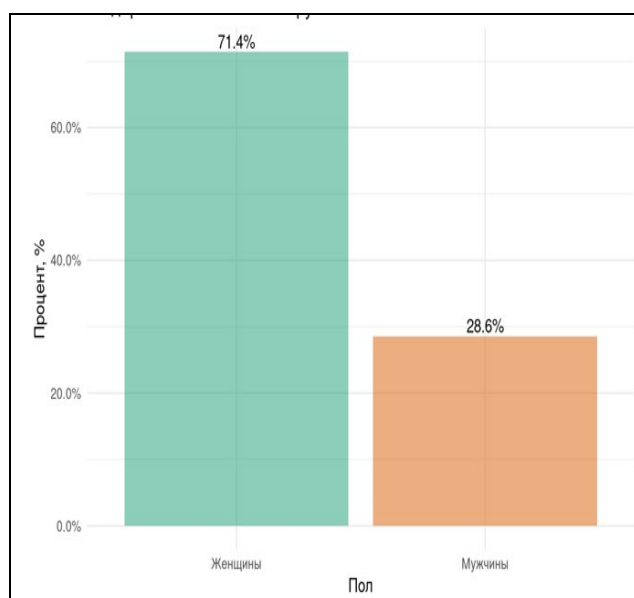


Рисунок 26 – Гендерная характеристика пациентов (n=91)

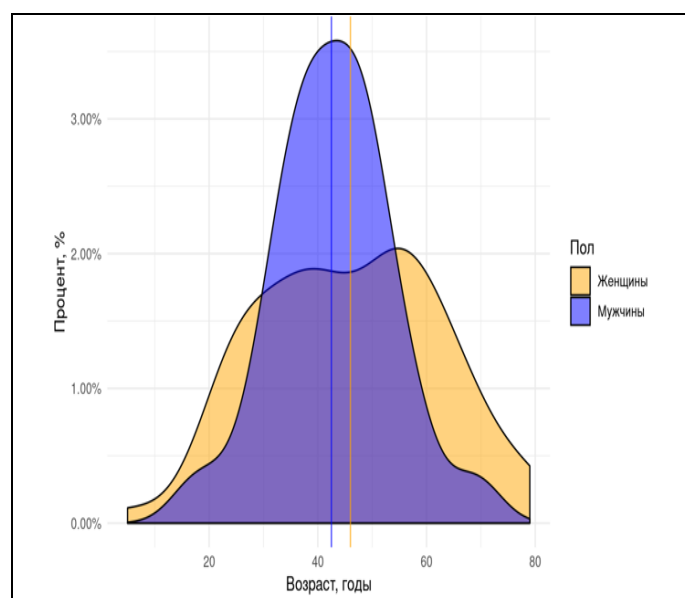


Рисунок 27 – Возрастная характеристика пациентов (n=91).

Длительность заболевания (n=91): длительность заболевания в интервалах: менее 1 года – 37 пациентов (40,7%); 1-5 лет – 41 пациент (45.1%); 5-10 лет – 7 пациентов (7.7%); свыше 10 лет – 6 пациентов (6,6%) (Рисунок 28).

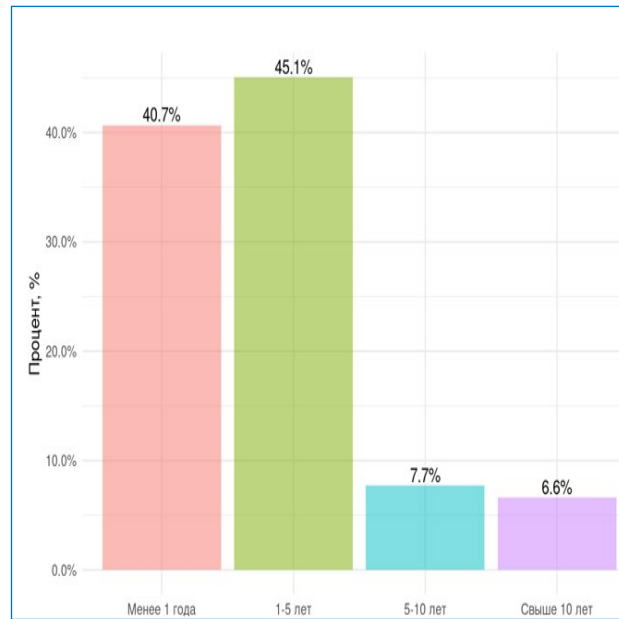


Рисунок 28 – Длительность заболевания (n=91)

Количество госпитализаций: медиана количества госпитализаций в связи с обострениями ХСК в год составила 1. Среднее значение количества госпитализаций по поводу обострения ХСК в год – 1.75 (Рисунок 29).

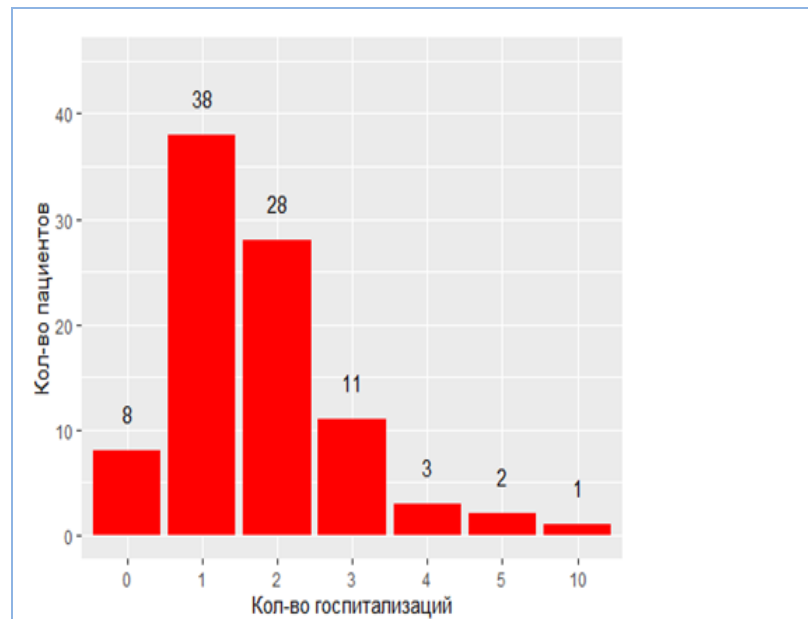


Рисунок 29 – Количество госпитализаций по поводу обострения ХСК/ХИК в год (n=91)

Наличие ангиоотеков (n=91): у 82 (90.1%) пациентов были жалобы на сопутствующие ангиоотеки, у 9 (9.9%) ангиоотеков в анамнезе не было (Рисунок 30).

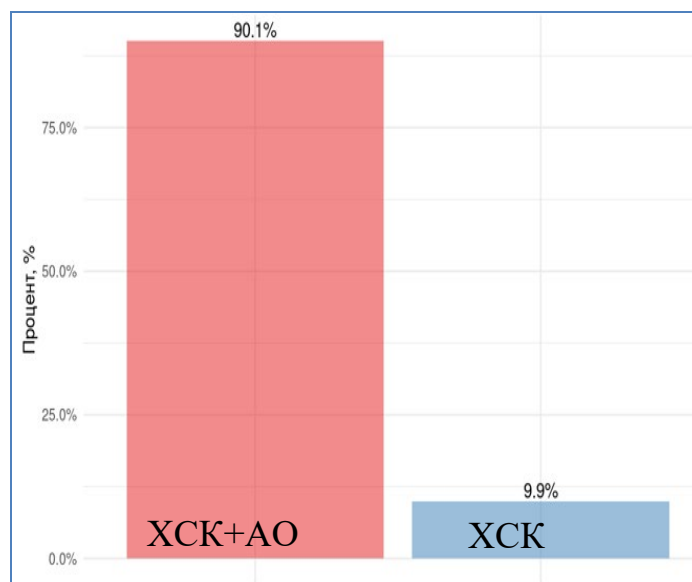


Рисунок 30 – Наличие ангиоотеков у пациентов с ХСК (n=91)

Сопутствующая индуцированная крапивница: у 22 (25%) пациентов выявлена сопутствующая хроническая индуцированная крапивница (ХиндК) (Рисунок 31).

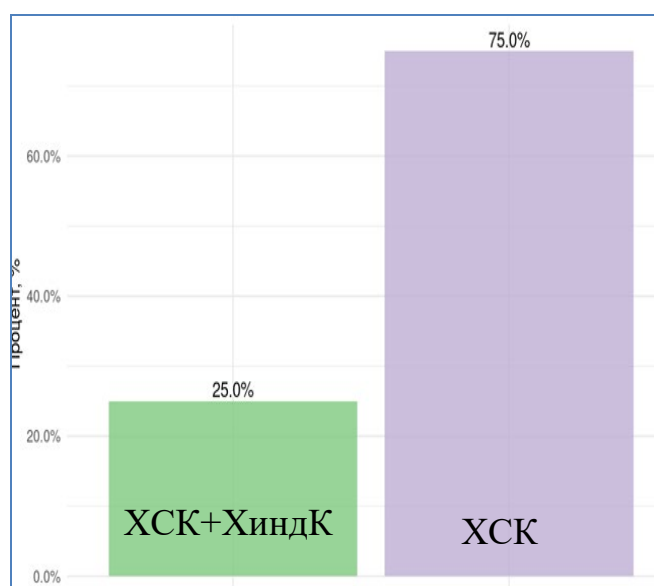


Рисунок 31 – Сопутствующая индуцированная крапивница у пациентов ХСК (n=91)

Атопические заболевания (n=91): у 25 (27.5%) пациентов выявлены атопические заболевания (аллергический риноконъюнктивит (АРК) сезонный и круглогодичный) (Рисунок 32).

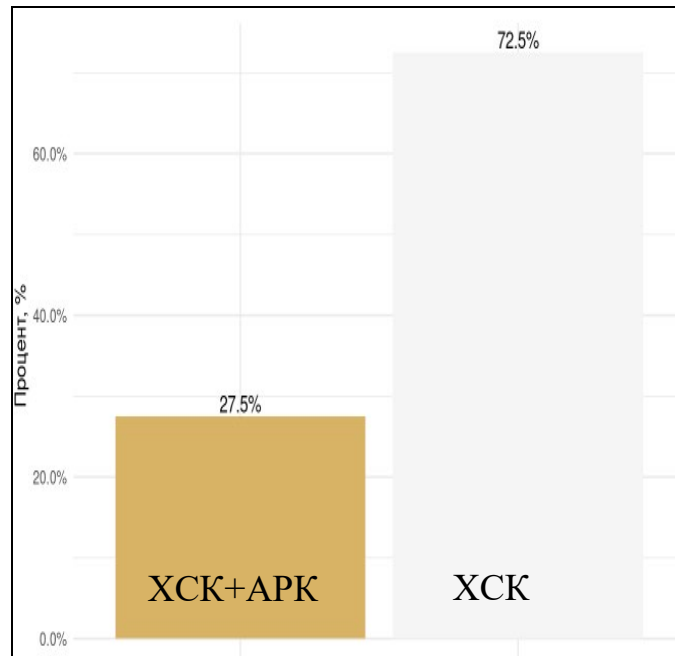


Рисунок 32 – Наличие атопических заболеваний у пациентов с ХСК (n=91)

Аутоиммунный тиреоидит (n=91): у 20 (22.0%) из 91 пациентов выявлен аутоиммунный тиреоидит (АТ) (Рисунок 33).

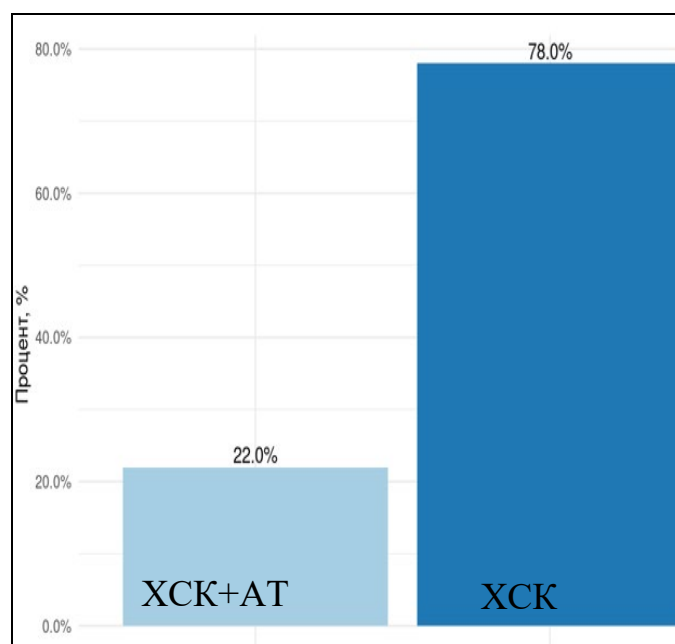


Рисунок 33 – Аутоиммунный тиреоидит у пациентов с ХСК (n=91)

Внутрикожный тест с аутоывороткой (n=54): внутрикожный тест с аутоывороткой проведен 54 пациентам, из них у 25 (46.3%) тест оказался положительным, у 29 (53.7%) отрицательным (Рисунок 34).

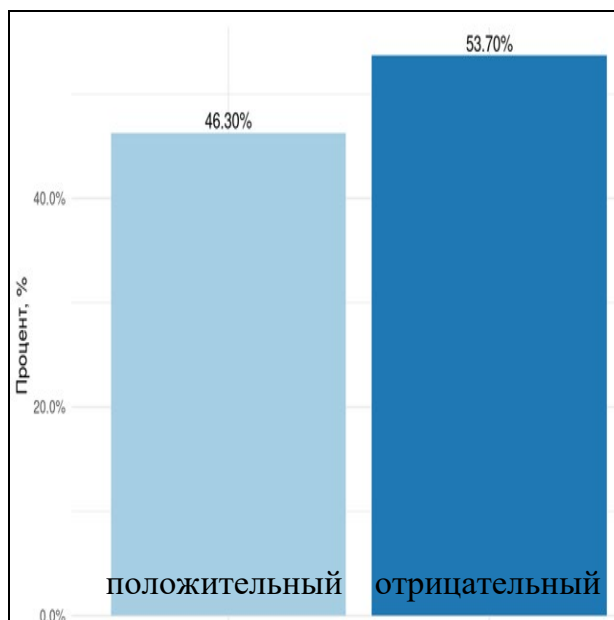


Рисунок 34 – Результаты внутрикожного теста с аутоывороткой (n=54)

Уровень общего IgE (n=83): медиана уровня общего IgE в группе составила 35.3 МЕ/мл (Q1- Q3 11.0 – 100.0 МЕ/мл; мин 3.0-макс 2900 МЕ/мл) (Рисунок 35).

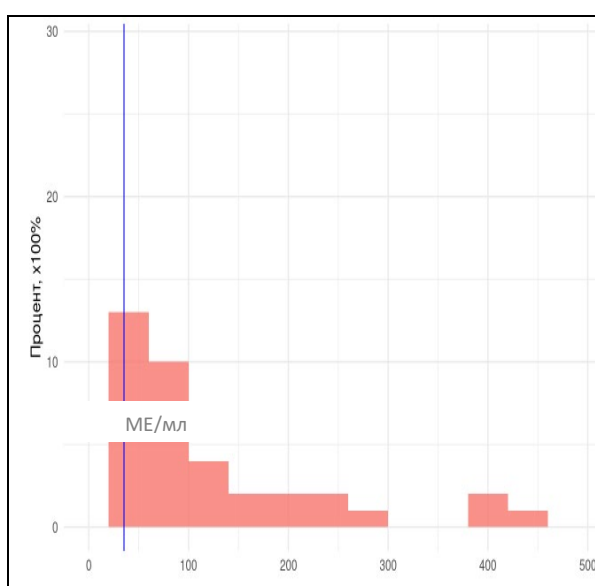


Рисунок 35 – Медиана уровня общего IgE

Уровень общего IgE ≤ 120 МЕ/мл 56/83 (67,5%), уровень общего IgE ≥ 120 МЕ/мл 27/83 (32.5%), нет данных у 8/91 (8.8%).

Уровень IgG (n=68): медиана уровня общего IgG в группе составила 960.50 мг/дл (IQR 852.25; 1,159.75мг/дл); минимальное значение 605 мг/дл – максимальное значение 1880 мг/дл), среднее значение 1008.12 ± 296.97 , отсутствие данных 23/91 (25.3%) (Рисунок 36).

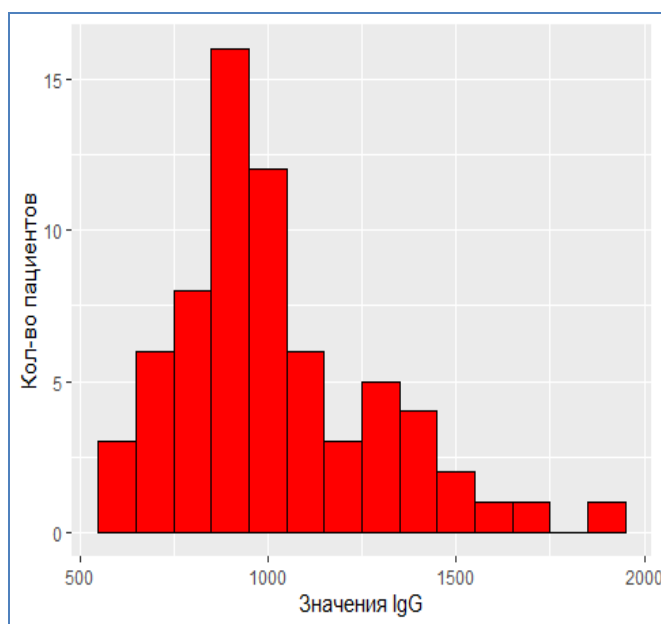


Рисунок 36 – Уровень IgG в сыворотке крови пациентов с ХСК

Уровень IgG антител к ТПО (n=51): антитела к ТПО исследовались в разных лабораториях, отличающихся референсными значениями и единицами измерения, поэтому результаты оценивались в коэффициентах отношения значения АТ к ТПО к верхней границе референсного значения данной лаборатории, при этом коэффициент превышающий 1 означает повышенный уровень АТ к ТПО. Медиана уровня антител к ТПО (IQR) в группе составила 0.51 (0.05, 9.10), минимальное значение 0.01; максимальное – 291.25; среднее значение (sd) 14.90 ± 44.58 , данные неизвестны у 44% (Рисунок 37). При этом превышение референсных значений отмечено у 19/51 (37.3%), а отсутствие повышения уровней АТ к ТПО у 32/51 (62.7%) обследованных пациентов.

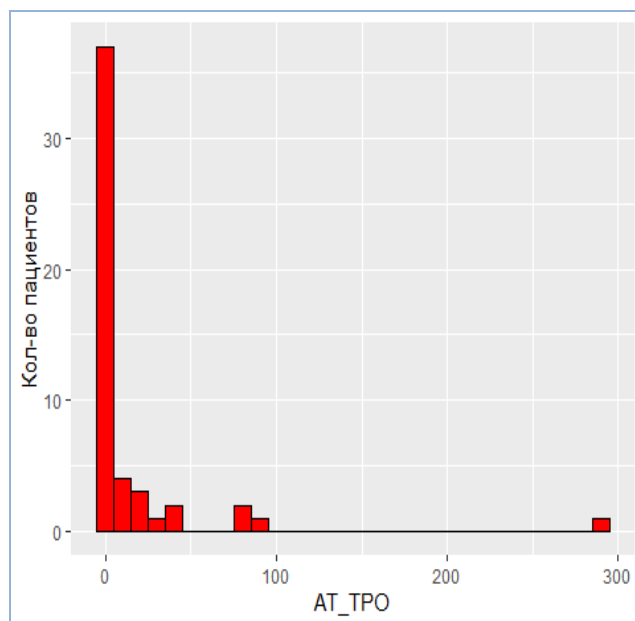


Рисунок 37 – Коэффициент отношения значения АТ к ТПО к максимальному референсному значению

Терапия ХСК Н1-антигистаминными средствами 2-го поколения. Первая и вторая линии терапии ХСК: эффективность Н1-антигистаминных средств 2-го поколения в лицензированных и увеличенных дозах.

Пациенты, получавшие Н1-антигистаминные препараты 2 поколения в стандартных дозах, отмечали отсутствие эффекта в 83,5% случаях, неполный эффект в 16,5% случаях (Рисунок 38). Доза Н1-антигистаминных средств второго поколения увеличивалась в 2-4 раза. Эскалация дозы проведена у 60 (65,9%) пациентов, при этом увеличения эффективности терапии не отмечено.

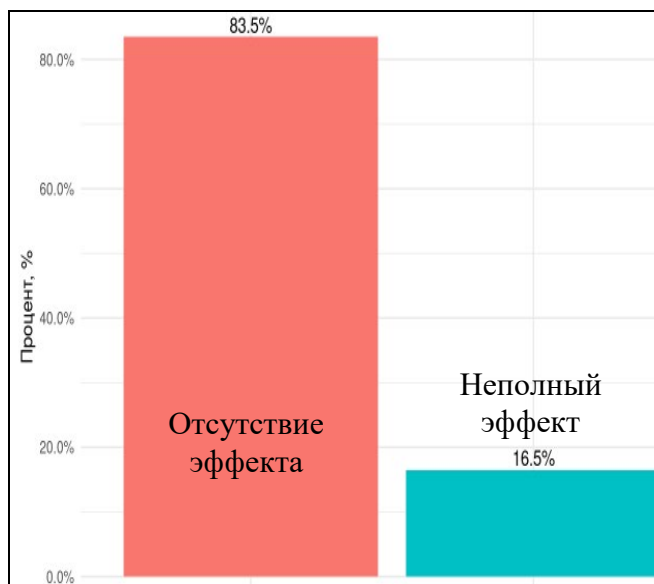


Рисунок 38 – Эффективность H1-антигистаминных средств 2 поколения в лицензированных дозах

Терапия ГКС (n=91): большинство пациентов (92,3%) получали терапию ГКС в случае тяжелого обострения (Рисунок 39), из них 44% лечились ГКС длительными курсами более 10 дней при невозможности стабилизировать состояние H1-антигистаминными препаратами 2 поколения.

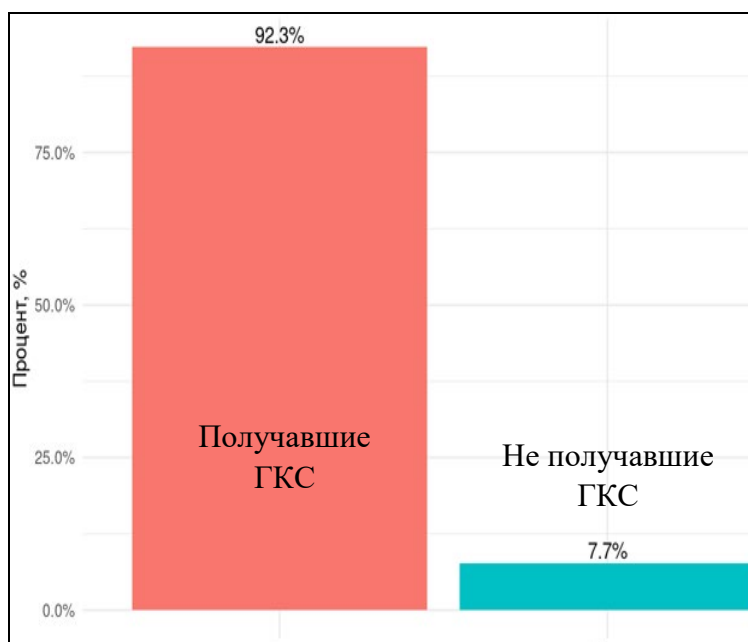


Рисунок 39 – Пациенты ХСК, получавшие ГКС. Терапию циклоспорином получали 5 пациентов

4.2. Анализ результатов терапии Омализумабом пациентов с хронической спонтанной крапивницей

Терапия пациентов ХСК Омализумабом (n=91): все пациенты (n=91) получали (получают) препарат третьей линии терапии ХСК [353, 4] омализумаб в связи с неэффективностью первых двух линий терапии. Лечение пациентов анализируемой группы начато в апреле 2014 года, конечная точка наблюдения – май 2019 года. Медиана введений Омализумаба составила 6, интерквартильные размахи 3-13 введений, минимум – 1, максимум – 55. (Рисунок 40). Введение – подкожная инъекция Омализумаба в дозе 300 или 150 мг.

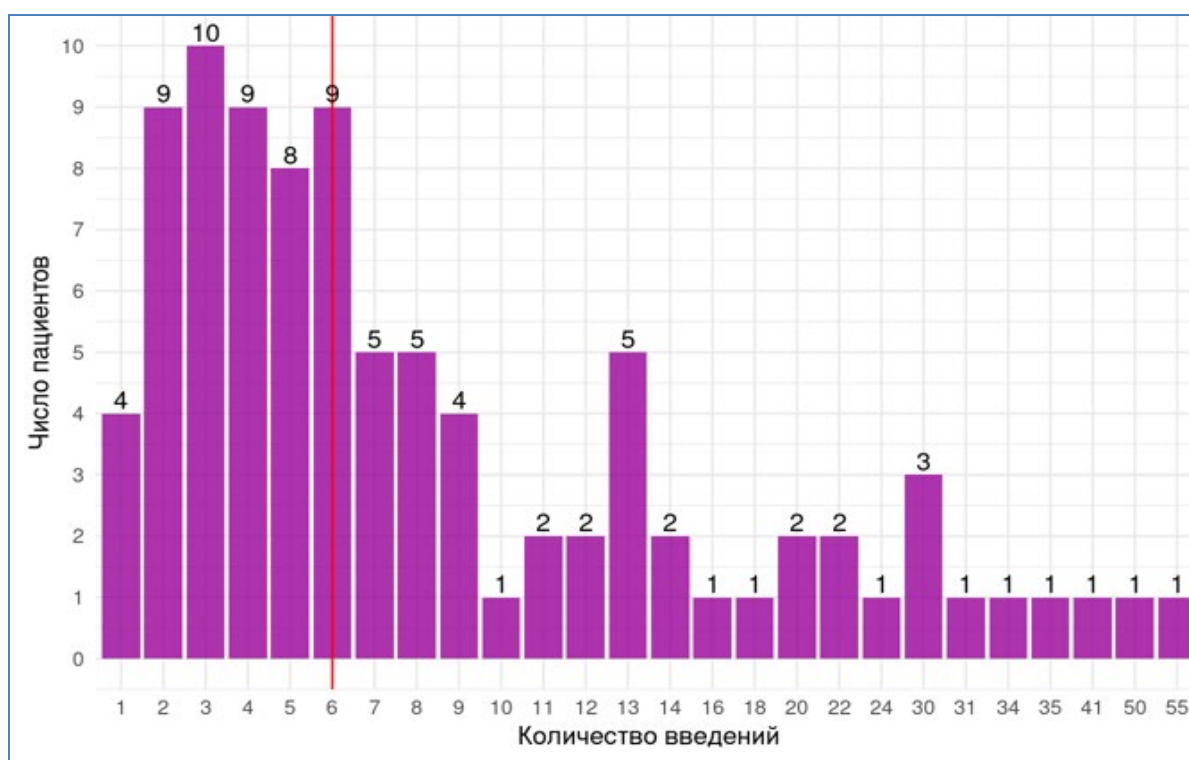


Рисунок 40 – Количество введений Омализумаба

Длительность терапии в группе составляет от 4 недель до 60 месяцев. Медиана – 8 недель (4 ;16) (Рисунок 41).

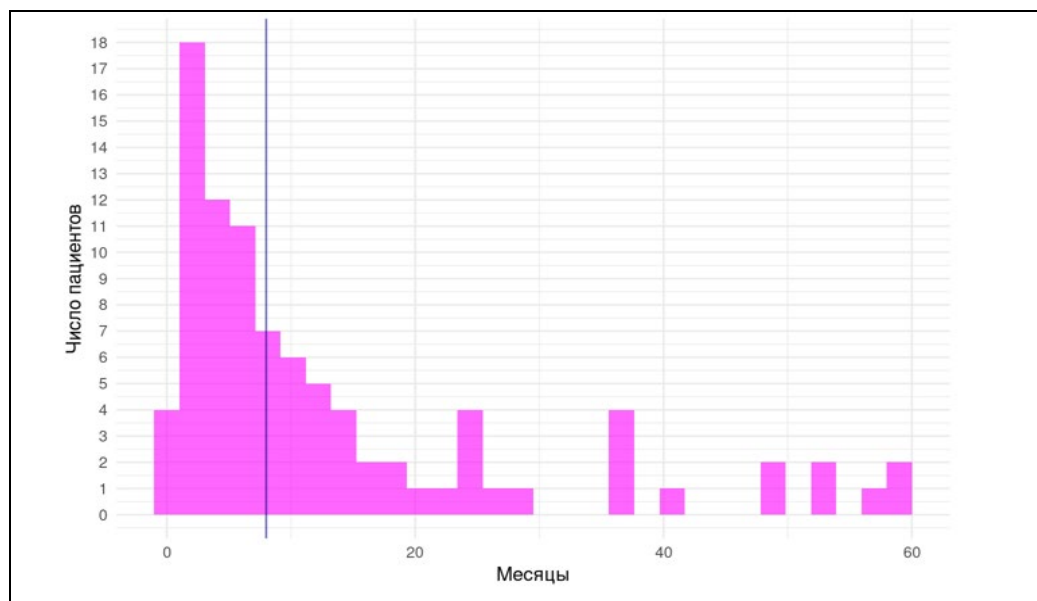


Рисунок 41 – Длительность терапии Омализумабом

Активность ХСК оценивалась до начала терапии Омализумабом и на момент конечной оценки для закончивших лечение в мае 2019 года и для продолжающих лечение. До начала лечения медиана UAS7 составила 42 (32;42), на момент конечной оценки – медиана 0 (0;5) (Рисунок 42, Рисунок 43).

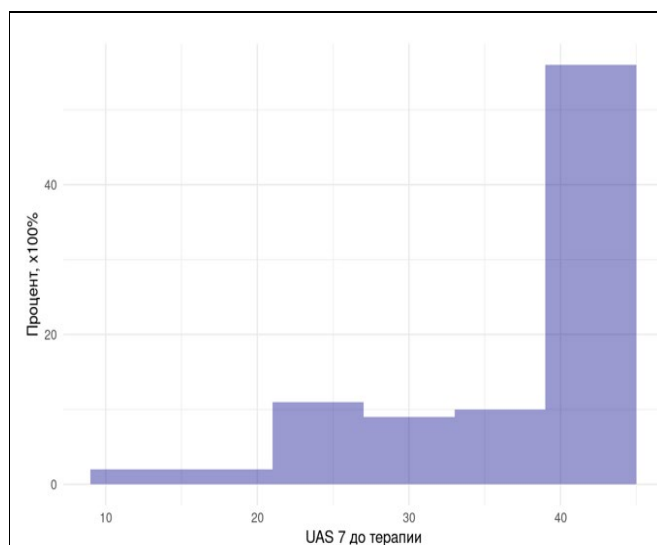


Рисунок 42 – Активность ХСК (UAS7) до начала терапии Омализумабом

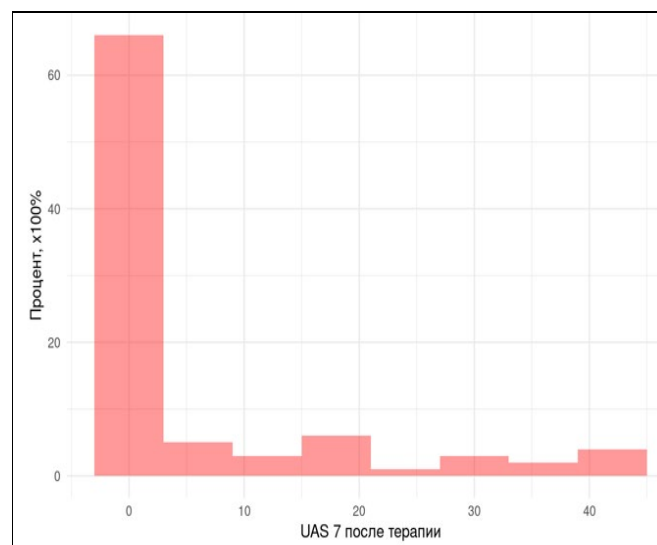


Рисунок 43 – Активность ХСК (UAS7) в конечной точке оценки

Эффективность терапии оценена по снижению индекса активности крапивницы UAS7. Полная эффективность – отсутствие высыпаний и кожного

зуда (UAS7 0-3 балла), неполная – снижение (UAS7 4-28 баллов), отсутствие эффекта – нет снижения (UAS7 30-42 балла). Из 91 пациента у 81 (89%) наблюдался эффект (значение больше 0).

У 62(68%) отмечен полный эффект терапии, у 19 (21%) отмечен неполный эффект, у 10 (11 %) отсутствие эффекта. Эти данные касаются всей группы пациентов (n=91) (Рисунок 44). У 50 (55%) пациентов эффект наступил в течение недели (Рисунок 40). Медиана наступления эффекта – 1. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2.2. Медиана скорости наступления эффекта (в неделях) у пациентов, которые сделали 3 и более инъекций (75 человек) – 1 неделя. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2.42 недели (Рисунок 45). Не отмечено связи скорости наступления эффекта с уровнями IgE, результатами теста с аутосывороткой, уровнями IgG АТ к ТПО.

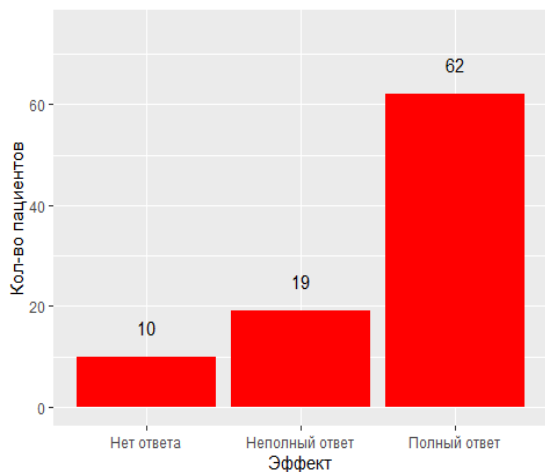


Рисунок 44 – Эффективность терапии Омализумабом

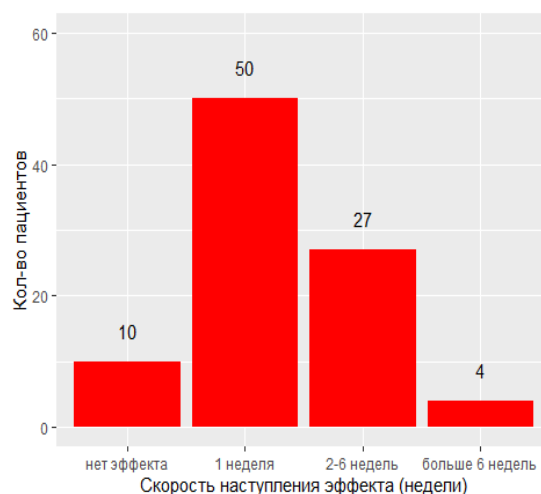


Рисунок 45 – Скорость наступления эффекта (недели)

Эффективность терапии Омализумабом оценена с учетом длительности терапии, т.е. количества введений препарата: менее 3-х, от 3 до 5, более 5 введений (Рисунок 46). Очевидно, что с течением времени лечения увеличивается доля пациентов с полным и неполным ответом и уменьшается количество пациентов без ответа (Таблица 37).

Таблица 37 – Длительность терапии Омализумабом и ее эффективность

Количество введений	Эффективность терапии Омализумабом		
	Без эффекта (n)	Неполный эффект (n)	Полный эффект (n)
Меньше 3-х введений	5	2	7
3 и более введений	4	3	12
5 и более введений	1	14	43

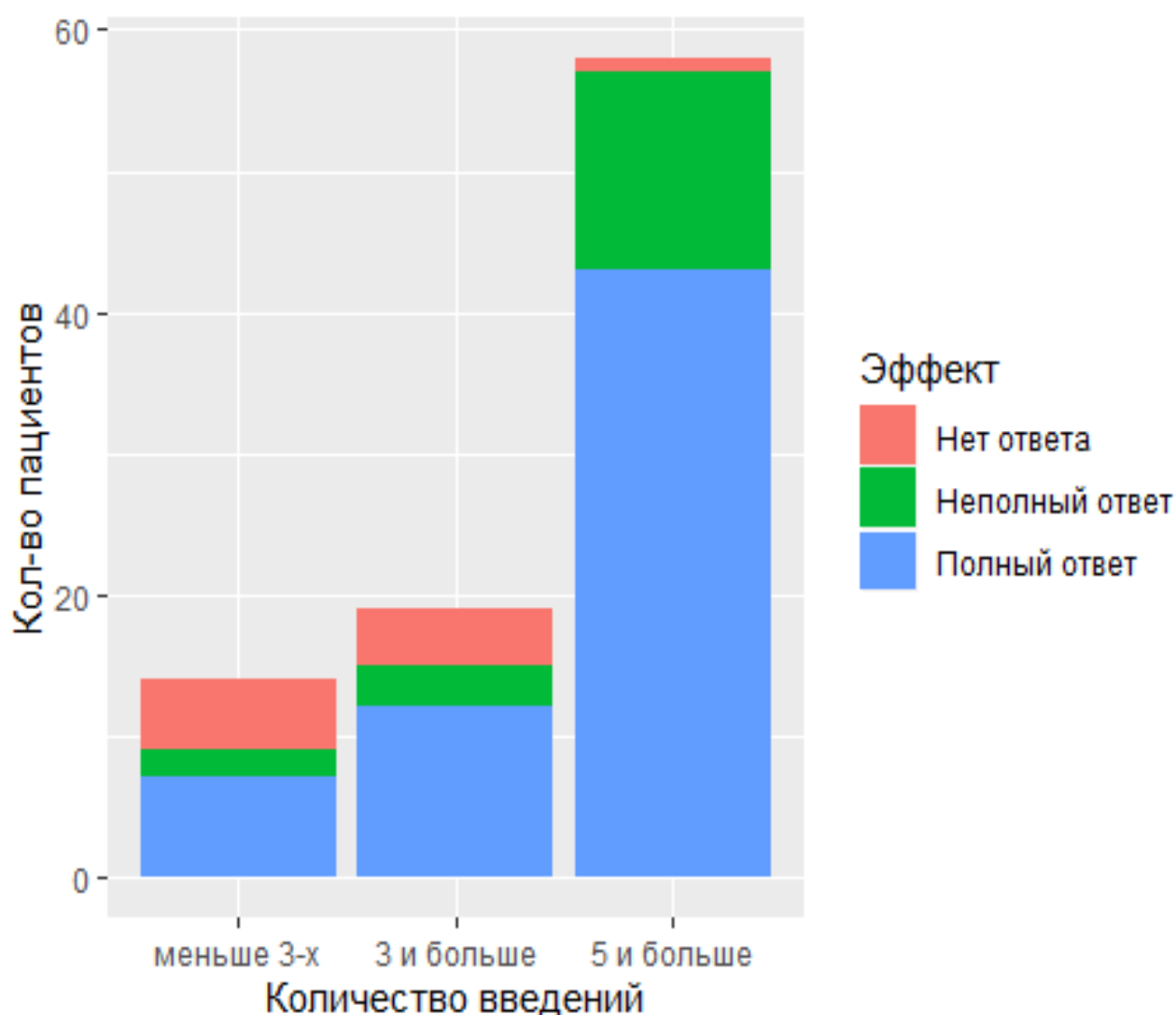


Рисунок 46 – Эффективность терапии Омализумабом в зависимости от количества введений препарата: менее 3-х, от 3 до 5, более 5 введений

Эффективность терапии Омализумабом и уровень IgE общего, IgG: выявлена зависимость ответа на Омализумаб от уровня IgE общего (Таблица 38, Таблица 39, Рисунок 47, Рисунок 48, Рисунок 49, Рисунок 50). Уровень IgE общего у пациентов, получивших хотя бы 3 введения препарата, с ответом в первую неделю достоверно выше, чем у пациентов без ответа и ответивших после 1 недели.

Таблица 38 – Медиана IgE у пациентов, не ответивших на Омализумаб, ответивших в первую неделю и ответивших позже первой недели.

IgE	Ответ на Омализумаб			p
	Нет ответа (n=6)	Ответ в 1 неделю (n=43)	Ответ после 1 недели (n=27)	
Median (IQR)	10.0 (9.0)	100.0 (177.0)	20.0 (72.5)	<0.001

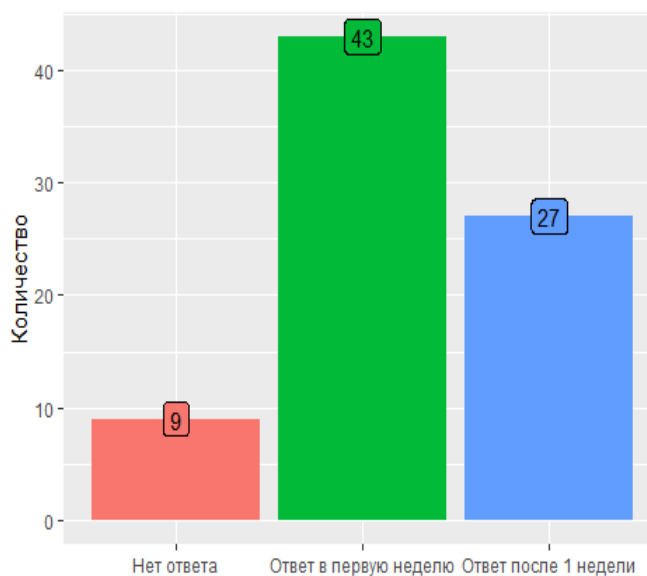


Рисунок 47 – Сроки ответа на Омализумаб и количество пациентов (не менее 3 введений)

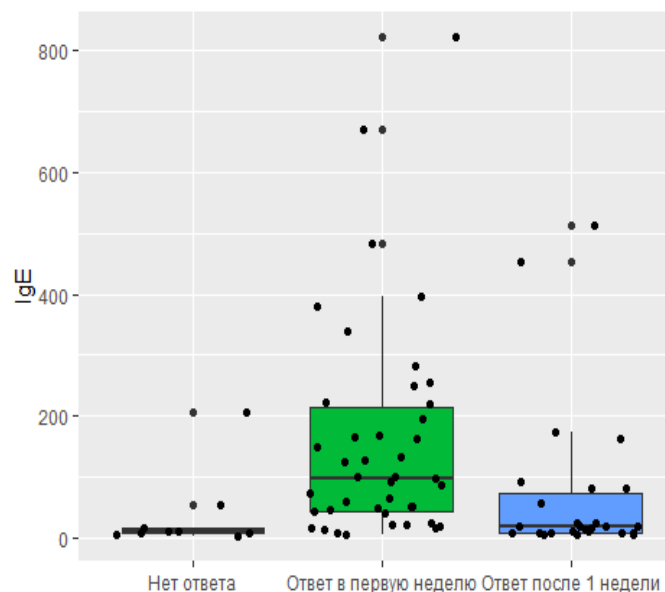


Рисунок 48 – Уровни IgE у пациентов в зависимости от сроков ответа на Омализумаб

Таблица 39 – Медиана значения IgE у пациентов без ответа на Омализумаб достоверно ниже, чем у пациентов с ответом (n=68) (p=0,008)

IgE	Ответ на Омализумаб		p
	Нет ответа (n=9)	Ответ (n=69)	
Median (IQR)	10.0 (9.0)	63.5 (149.2)	0.008

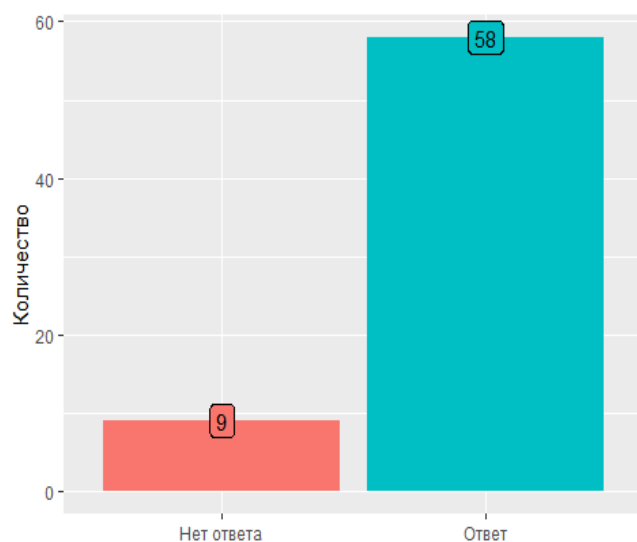


Рисунок 49 – Количество пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб

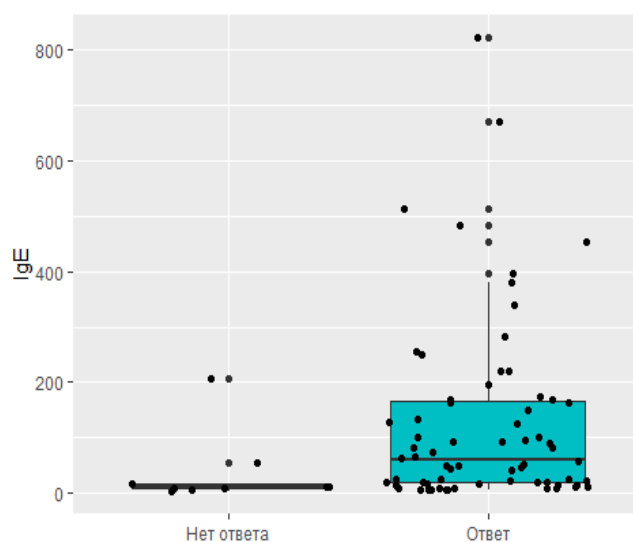


Рисунок 50 – Уровни IgE общего у пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб

Не отмечено влияния уровня IgG общего на эффективность терапии Омализумабом (Таблица 40, Рисунок 51, Рисунок 52).

Таблица 40 – IgG у пациентов без ответа и с ответом.

IgG	Ответ на Омализумаб		p
	Нет ответа (n=9)	Ответ (n=69)	
Median (IQR)	961.0 (224.0)	960.5 (366.5)	0.898

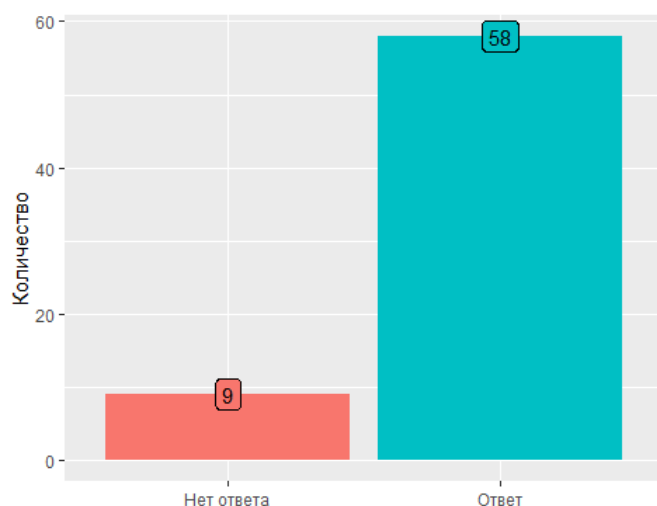


Рисунок 51 – Количество пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб

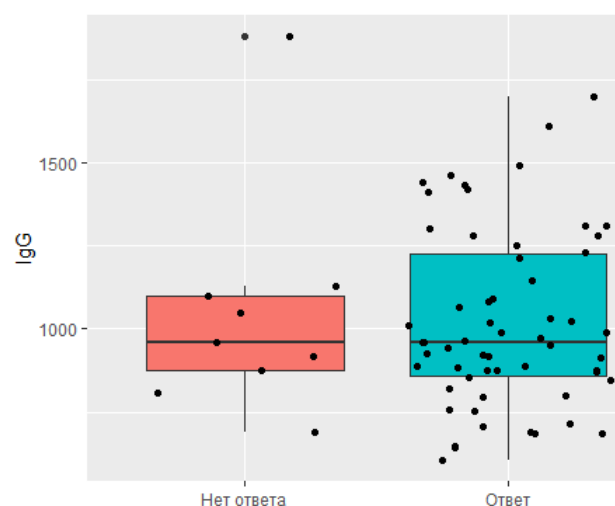


Рисунок 52 – Уровни IgG общего у пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб

Не отмечено влияния уровня АТ к ТПО на эффективность терапии Омализумабом (Таблица 41, Рисунок 53, Рисунок 54).

Таблица 41 – АТ к ТПО у пациентов, не ответивших на Омализумаб, ответивших в первую неделю и ответивших после первой недели

АТ-ТПО	Ответ на Омализумаб			p
	Нет ответа	Ответ в 1 неделю	Ответ после 1 недели	
Median (IQR)	0.1 (8.1)	0.5 (2.6)	0.9 (17.4)	0.637

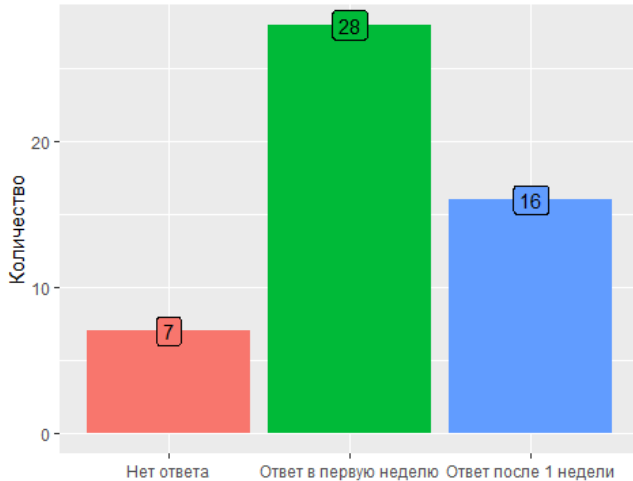


Рисунок 53 – Количество пациентов с ответом на Омализумаб в первую неделю и после первой недели

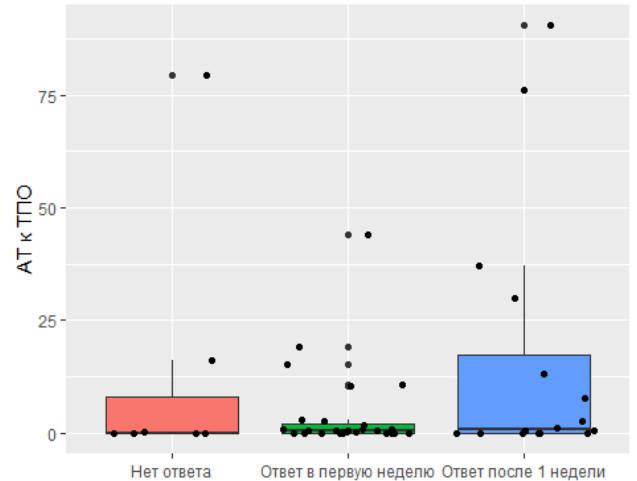


Рисунок 54 – Уровни АТ к ТПО у пациентов с ответом на Омализумаб в первую неделю и после первой недели

У пациентов с положительным внутрикожным тестом с аутосывороткой чаще встречается неполный эффект, а с отрицательным тестом – полный эффект (Рисунок 55).

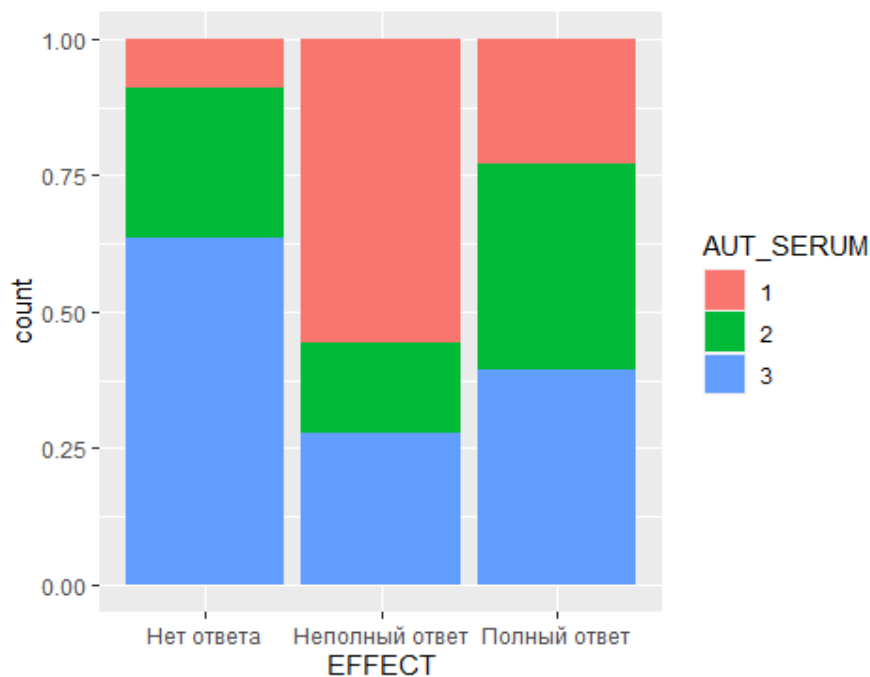


Рисунок 55 – Характеристика ответа на терапию Омализумабом в зависимости от результатов теста с аутосывороткой (1-положительный; 2 – отрицательный; 3 – не проводился)

Почти 90% пациентов с ХСК и ХиндК, получавших Омализумаб, отметили эффективность терапии в отношении ХиндК (Рисунок 56).

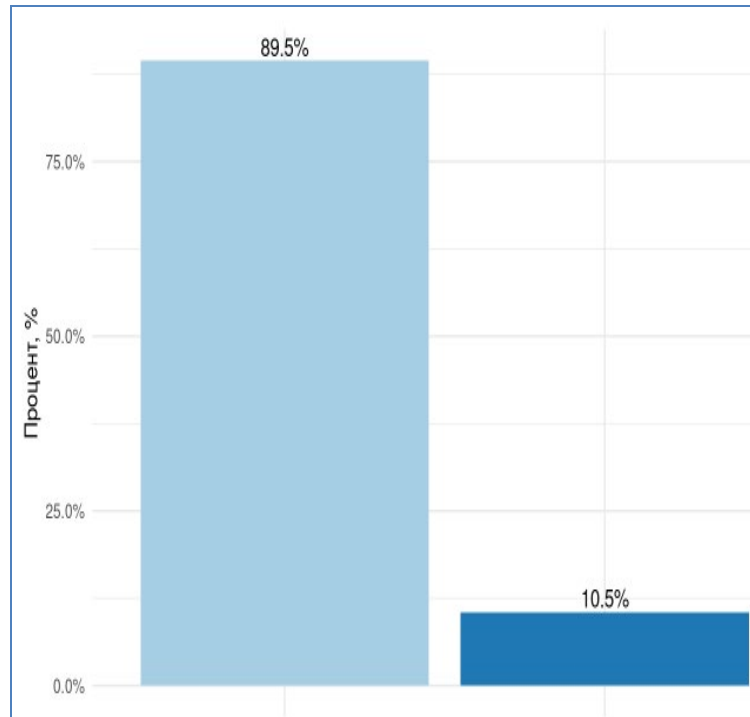


Рисунок 56 – Эффективность терапии Омализумабом у пациентов с сопутствующей ХиндК

Длительность ремиссии: из 81 пациента, у которых наблюдался эффект, 36 пациентов имеют значение ремиссии больше 0 (44.44%). Минимальная длительность ремиссии – 3 месяца, максимальная длительность ремиссии – 53 месяца, медиана – 18, среднее значение – 21.11 (Рисунок 57).

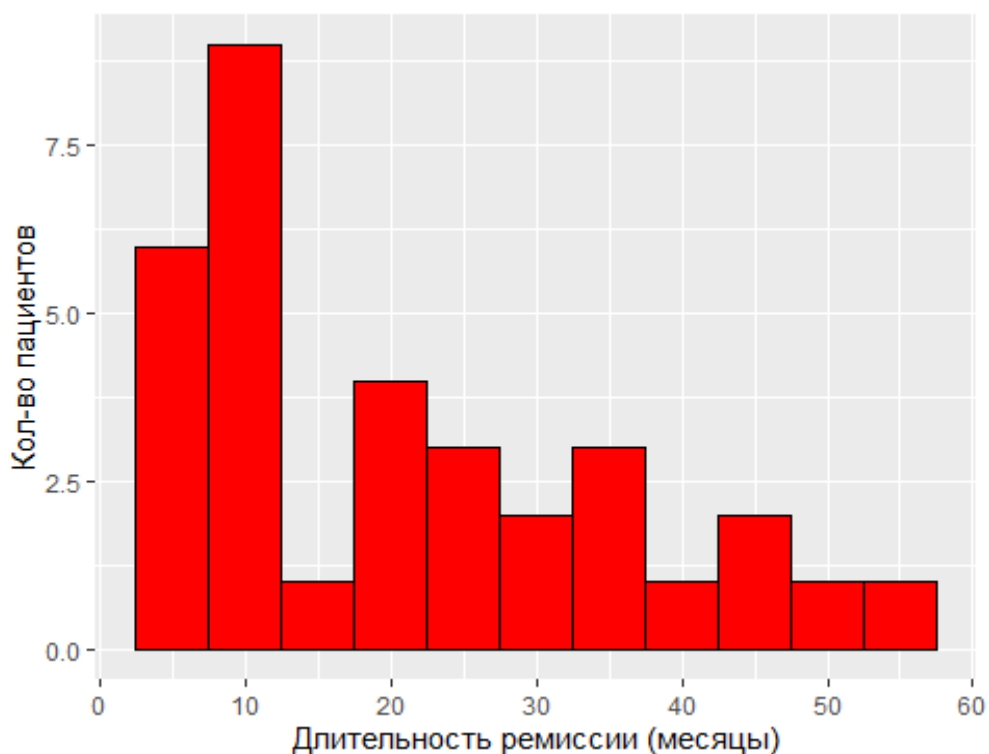


Рисунок 57 – Длительность ремиссии после прекращения терапии для пациентов с 3 и более инъекциями

Из 36 пациентов с ремиссией, 32 пациентов с полным ответом (88.89%). Минимальная длительность ремиссии – 3. максимальная длительность ремиссии – 53, медиана – 18, среднее значение – 21.22.

Проведен анализ связи длительности ремиссии со скоростью наступления эффекта, с уровнями общего IgE, уровнями IgG АТ к ТРО, с уровнями IgG, с результатами теста с аутоывороткой.

Длительность ремиссии не связана со скоростью наступления эффекта, уровнями общего IgE, IgG, уровнями IgG АТ к ТРО (Рисунок 58, Рисунок 59, Рисунок 60, Таблица 42).

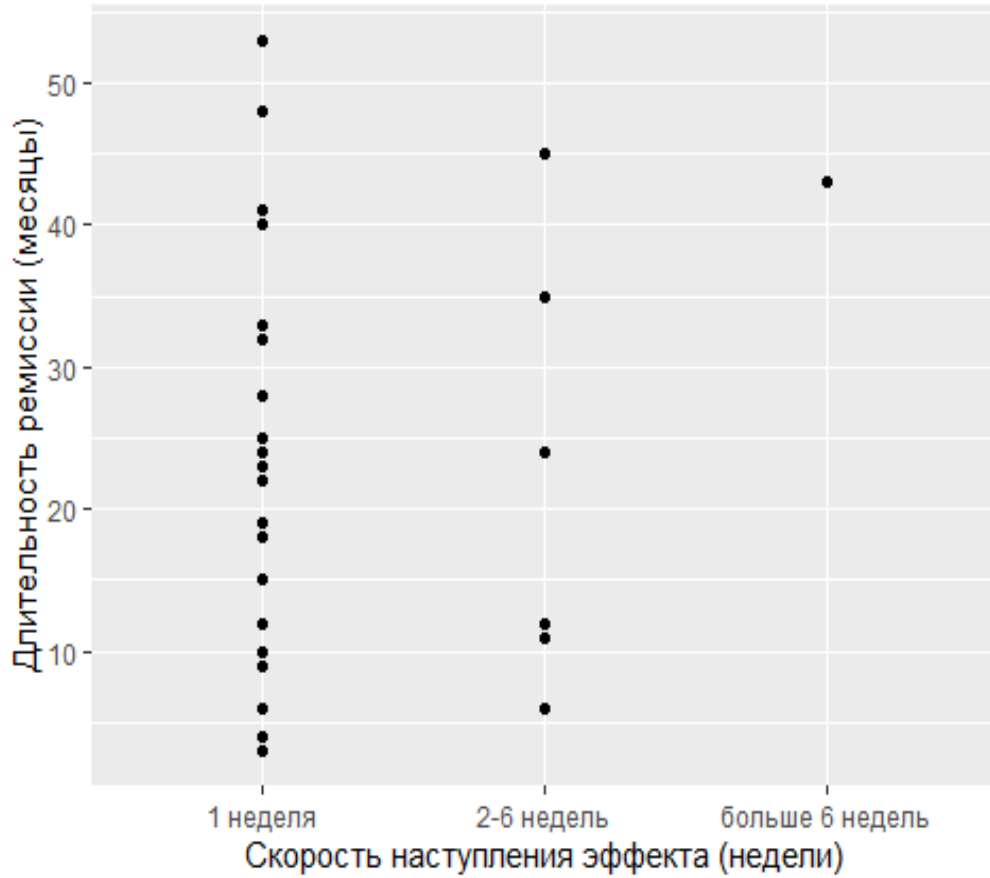


Рисунок 58 – Длительность ремиссии и скорость наступления эффекта



Рисунок 59 – Длительность ремиссии и уровни общего IgE

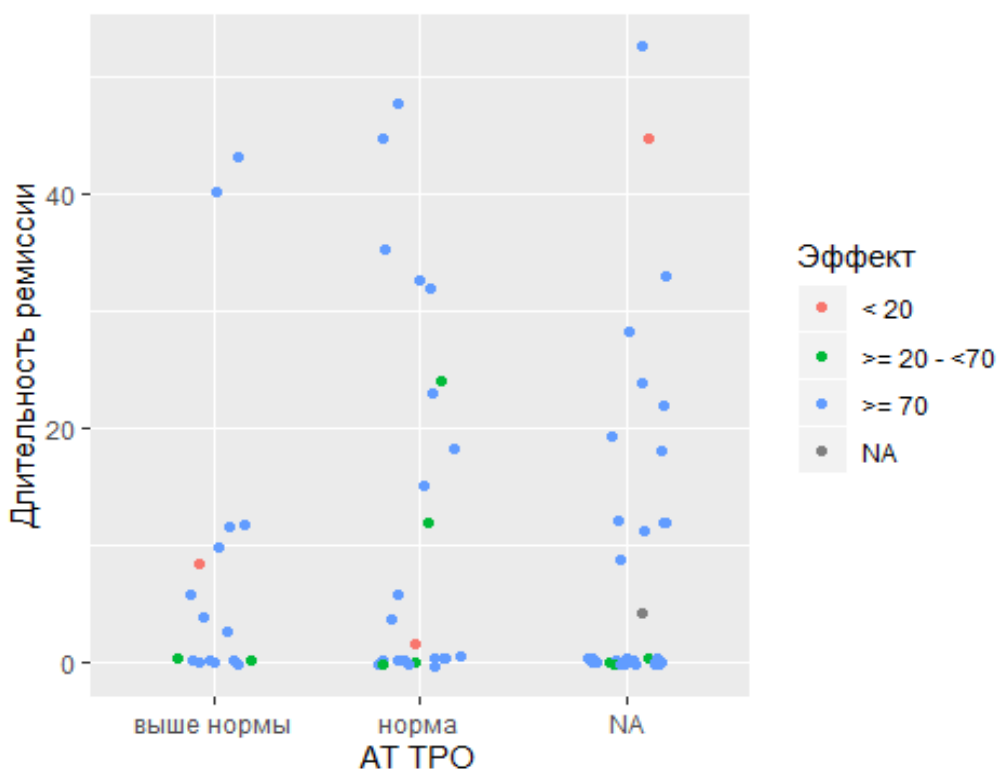


Рисунок 60 – Зависимость длительности ремиссии и эффекта терапии от уровня АТ к ТПО

Таблица 42 – Длительность ремиссии у пациентов с уровнями IgG более и менее 1000 мг/дл

Длительность ремиссии	Уровень IgG		p
	<1000 мг/дл	≥1000 мг/дл	
Median (IQR)	12.0 (8.0)	33.0 (22.0)	0.073

Длительность ремиссии у пациентов с положительным исходным внутрикожным тестом с аутосывороткой достоверно больше аналогичного показателя группы с отрицательным исходным тестом (Таблица 43, Рисунок 61).

Таблица 43 – Длительность ремиссии (месяцы) у пациентов с положительными и отрицательными исходными тестами с аутосывороткой

Длительность ремиссии	Тест с аутосывороткой		p
	Положительный	Отрицательный	
Median (IQR)	24.0 (16.0)	11.5 (7.2)	0.050

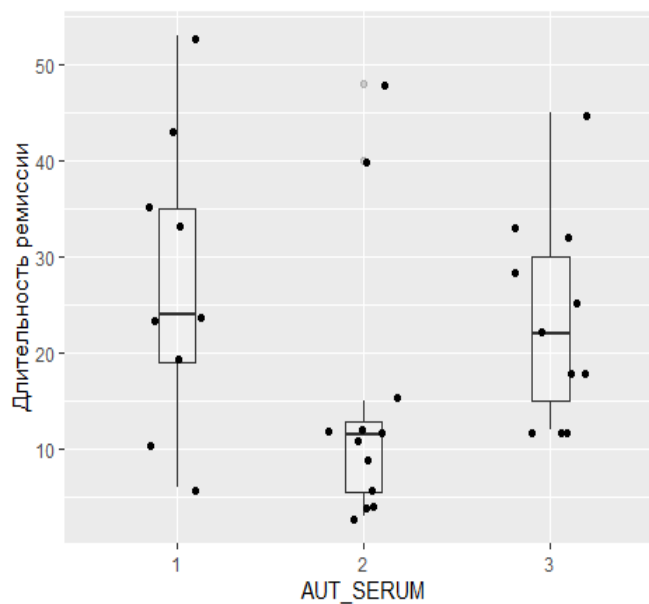


Рисунок 61 – Длительность ремиссии у пациентов с положительным (3) и отрицательными (2) исходными тестами с аутосывороткой, без теста (1)

Статус пациентов на момент конечной оценки: из 91 пациента на момент конечной оценки 38 (41.8%) продолжают терапию Омализумабом, а 53 (58.2%) закончили терапию (Рисунок 62).

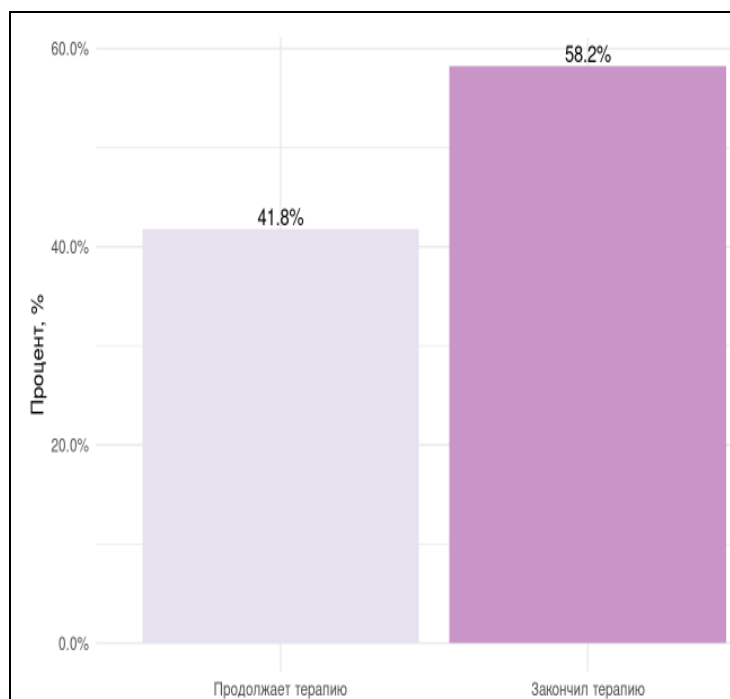


Рисунок 62 – Статус пациентов на момент конечной оценки

Причины отказа от лечения: отсутствие крапивницы 35 (66.1%), отсутствие эффекта лечения Омализумабом – 6 (11.3%), отсутствие финансовой возможности – 5 (9.4%), отсутствие финансовой возможности и эффекта – 3 (5.7%), неполный эффект терапии 4 – (7.5%). Причина отказа пациентов от лечения Омализумабом отражена на рисунке 63.

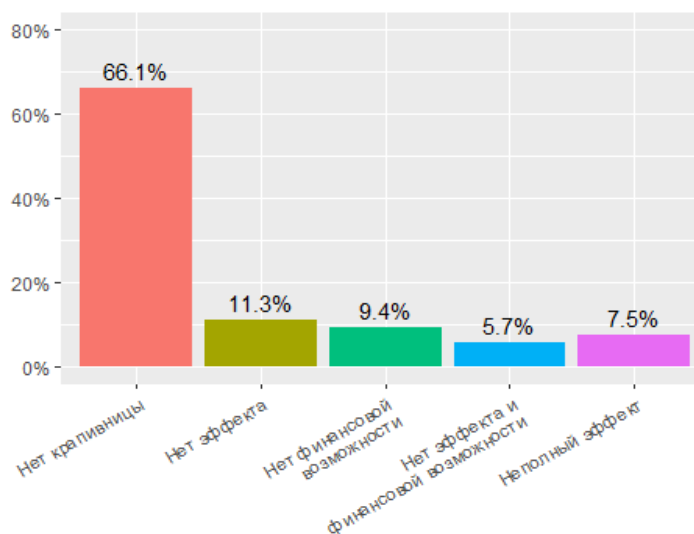


Рисунок 63 – Причина отказа пациентов ХСК от лечения Омализумабом

Режим дозирования Омализумаба: проведен анализ режима дозирования Омализумаба у 29 пациентов, получавших терапию Омализумабом более 5 месяцев. На рисунке 64 отражены медианы интервалов между введениями, на рисунке 65 – изменение дозы в процессе лечения. С 5-го введения по мере снижения дозы начинается увеличение временного интервала между введениями ($p = 0.04$), а сохранение дозы 300 мг до 7 увеличивает временной период между введениями ($p = 0.08$).

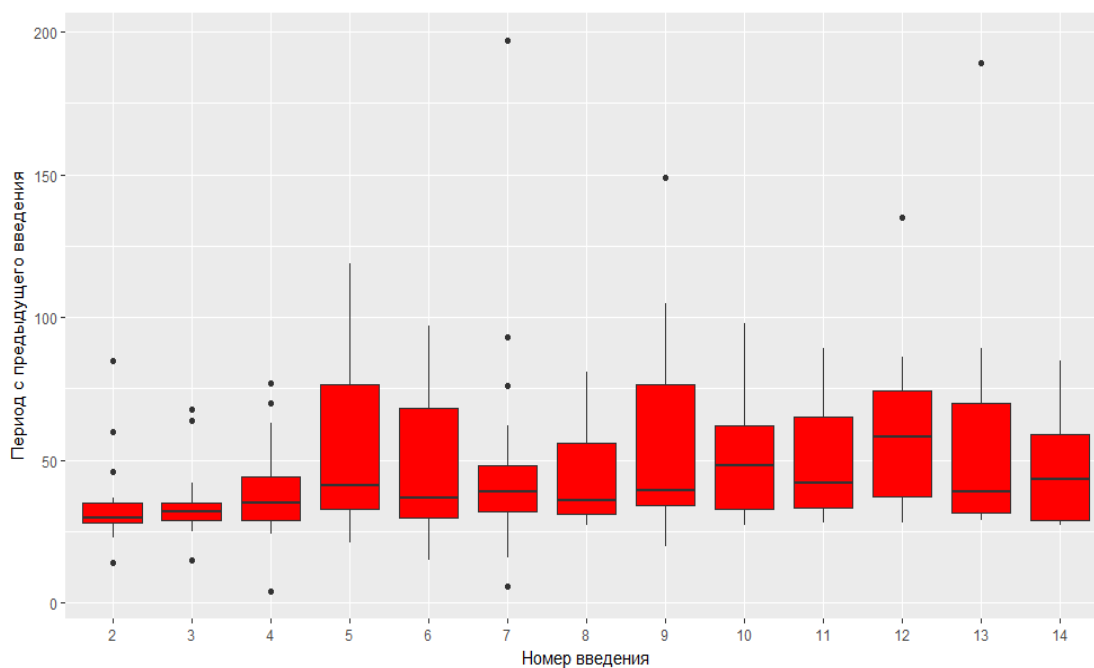


Рисунок 64 – Медианы интервалов между введениями

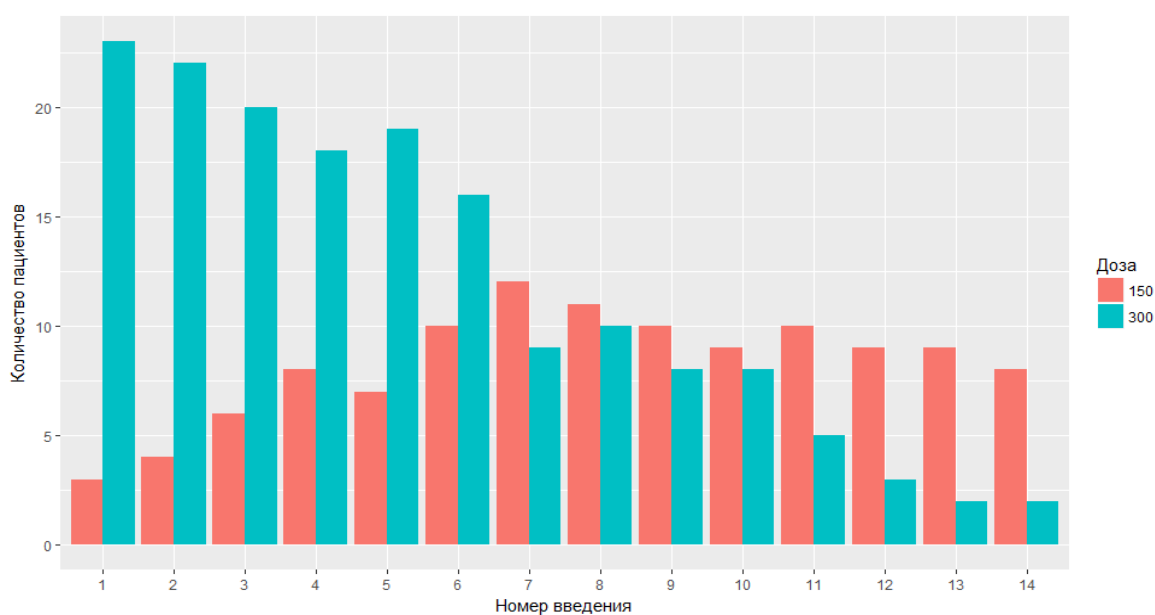


Рисунок 65 – изменение дозы в процессе лечения

Режим дозирования омализумаба проводился в соответствии с инструкцией и клиническими рекомендациями: 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели не менее 5 введений при неопределенном сроке окончания терапии. В связи с тем, что в указанный период пациенты не имели возможности получать терапию Омализумабом в рамках ОМС, рекомендуемые дозы и длительность терапии

подвергались изменению. Эти изменения одобрялись врачебной комиссией Клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России. При анализе режимов терапии можно отметить следующие варианты: увеличение интервала и снижение дозы достигнуто у 24 пациентов (28,0% от всей группы). У 10 пациентов (11,6%) только снизилась доза, у 7 (8,1%) – только увеличился интервал, у 45 (52,3%) – отсутствовало какое либо изменение и дозы, и интервала (Рисунок 38). Доза снижалась с 300 мг до 150 мг. Интервал увеличивался от 5 недель до 4 месяцев (Рисунок 66).

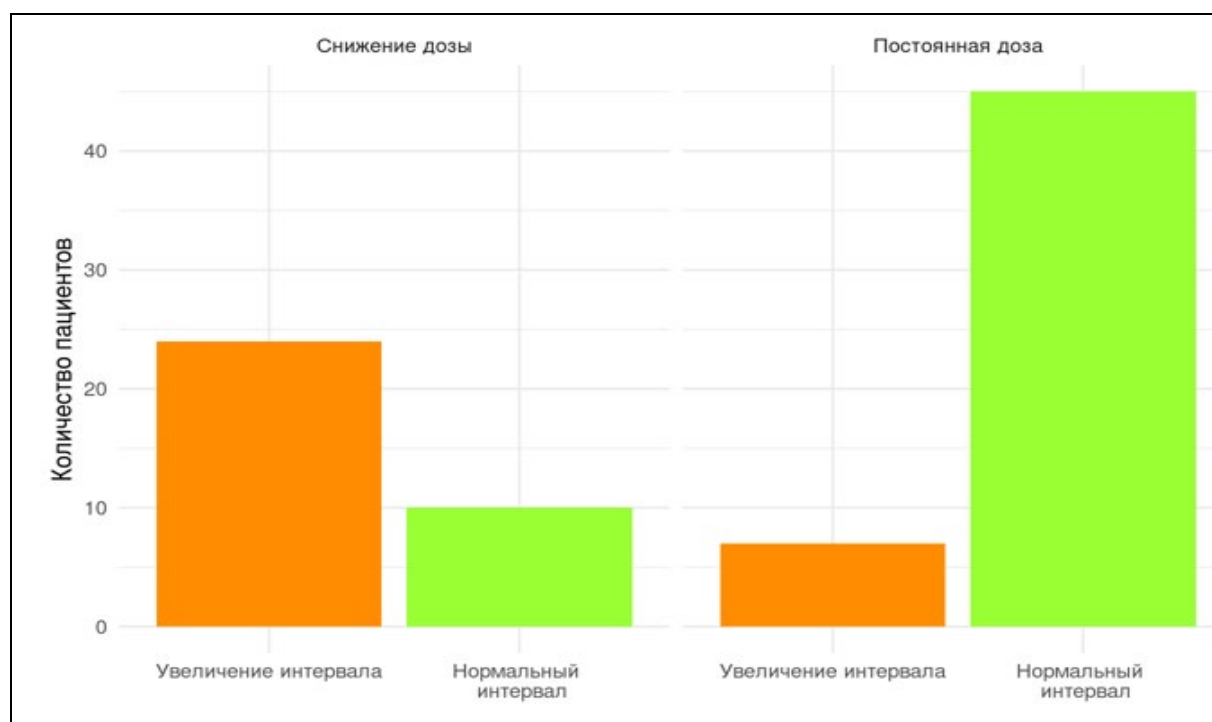


Рисунок 66 – Изменение режимов терапии Омализумабом (снижение дозы и увеличение интервала, снижение дозы, увеличение дозы, стандартный вариант лечения)

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

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многофакторный анализ пациентов с хронической спонтанной крапивницей

В исследуемой группе преобладали женщины (74%). Результаты нашего исследования подтвердили более высокую обращаемость женщин (2-4:1) [120]. Известно, что женщины чаще страдают ХК, чем мужчины. В настоящее время этому факту находится мало объяснений. Необходимо отметить, что женщины чаще страдают аутоиммунными заболеваниями: соотношение женщины: мужчины – 3:1 для рассеянного склероза; 15:1 для аутоиммунного тиреоидита.

Если принимать во внимание аутоиммунную теорию развития ХСК (I тип и IIb тип), то такое отношение женщин и мужчин с ХСК становится понятнее, тем более что у многих пациентов могут сосуществовать оба типа. Тучные клетки экспрессируют рецепторы для половых гормонов, активирующих тучные клетки и вызывающие высвобождение провоспалительных медиаторов. Эстрогены повышают высвобождение гистамина из тучных клеток крыс и сенсibilизированных базофилов человека при стимуляции анти-IgE. Кстати, эстрогены могут вызывать и не IgE-зависимую активацию тучных клеток.

Прогестерон и тестостерон подавляют секрецию тучными клетками, прогестерон подавляет гистаминовысвобождение из периферических базофилов пациентов с ХСК. Известно, что гендерные различия в заболеваемости ХСК появляются после пубертата и до менопаузы. Женщины с ХСК чаще демонстрируют высокую активность заболевания, наличие сопутствующих ангиоотечков, длительность обострений, более слабый ответ на H1-антигистаминные средства и Омализумаб, более частое сочетание с аутоиммунным тиреоидитом, положительным тестом с аутосывороткой, положительным тестом активации базофилов по сравнению с мужчинами с ХСК. Прогестерон, андрогены и глюкокортикоиды могут оказывать

иммунодепрессивное действие, тогда как эстрогены усиливают реактивность тучных клеток, замедленные аллергические реакции IV типа, гуморальный ответ и аутоиммунитет. Роль женских половых гормонов подтверждается ремиссией СКВ и ревматоидного артрита во время беременности [129, 120]. Возраст обследованных нами пациентов с ХСК и длительность заболевания согласуется с литературными данными [101, 361, 232].

Клиническая характеристика пациентов ХСК: в результате анализа степени тяжести ХСК в группе из 317 пациентов выявлено преобладание тяжелой формы ХСК – у 153 (48,3%) пациентов. В работе проведена характеристика этой группы пациентов на основании анализа результатов обследования.

Сопутствующие ангиоотеки выявлены у 73%. По литературным данным разных авторов, ангиоотек встречается у больных с ХК в 30-50% (до 60%) случаев [316, 335, 385, 133]. Индуцированная крапивница выявлена у 7,6% пациентов, что гораздо меньше выявляемых случаев индуцируемой крапивницы по литературным данным (в среднем 15%, в некоторых исследованиях до 75%) [325, 327]. Эти цифры заставляют обратить внимание на диагностику сопутствующей индуцированной крапивницы и обязательно делать акцент на специфические симптомы при сборе анамнеза.

Тяжесть заболевания не связана с возрастом дебюта ХСК, длительностью ХСК, наличием ангиоотеков, но чаще встречается у женщин ($p=0,011$), у пациентов с сопутствующей индуцированной крапивницей ($p=0,015$),

В группе 196 пациентов проведен анализ сопутствующих заболеваний. Их спектр достаточно широк и неоднозначен: от хронического гастрита и гастродуоденита у 191 (97%) пациентов, хронический тонзиллит у 131 (67%), хронический аутоиммунный тиреоидит у 40 (24%), язвенной болезни 12-перстной кишки у 14 (7%) и до сахарного сахарного диабета у 2 (1%). Все выявленные заболевания носили характер коморбидных. Проводимая по показаниям терапия не влияла на течение и ведение ХСК.

По данным Ghazanfar MN и других исследователей [151, 214] пациенты с ХСК имеют достаточное количество сопутствующих заболеваний, особенно опосредованных тучными клетками, аутоиммунных, а также депрессии. В группе 196 пациентов atopические заболевания выявлены у 12%, проведение аллергообследования можно было обосновать анамнезом, проведение аллергообследования всем пациентам нерационально. У 90% пациентов перед появлением симптомов крапивницы отмечена стрессовая ситуация и пациенты считают стресс причиной очередного обострения ХСК. В настоящее время аутоиммунная теория патогенеза ХСК получает все больше доказательств. Косвенным доказательством является частота аутоиммунной коморбидности при ХСК. Популяционная распространенность аутоиммунных заболеваний составляет $\leq 1\%$, в то время как у пациентов с ХСК $\geq 1\%$. По данным систематического обзора [212] у пациентов ХСК частота коморбидности $\geq 1\%$ для инсулин-зависимого сахарного диабета, ревматоидного артрита, псориаза, целиакии, $\geq 2\%$ диффузного токсического зоба, $\geq 3\%$ для витилиго, $\geq 5\%$ для В12-дефицитной анемии и хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ). Органоспецифические заболевания чаще встречаются при ХСК, чем системные. Более чем у 2% пациентов с ХСК выявляется аутоиммунный полигландулярный синдром, включающий аутоиммунный тиреоидит, витилиго или В12-дефицитную анемию. Наиболее часто выявляемыми аутоантителами при ХСК являются антитиреоидные и антинуклеарные. Более 15% пациентов с ХСК имеют семейный анамнез аутоиммунных заболеваний [212]. Активирующие тучные клетки IgE и IgG направлены против антигенов щитовидной железы и ядерных антигенов. Пассивный перенос IgE анти-ТРО может вызвать положительный прик-тест в группе контроля, базофилы от пациентов с ХСК и анти-ТРО антителами могут активироваться инкубацией с ТПО [326].

В исследуемой группе IgG АТ к ТПО выявлены у 22.5%, ХАИТ впервые выявлен у 24% пациентов, что превышает популяционные данные и совпадает с данными предыдущих исследований [178].

Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ) охватывает спектр расстройств, затрагивающих 0,4-9,1% населения. Восприимчивость к развитию ХАИТ связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды. Клинические проявления ХАИТ варьируются от гипотиреоза или эутиреоза при тиреоидите Хашимото (также известном, как хронический аутоиммунный тиреоидит и аутоиммунный гипотиреоз) до гипертиреоза при болезни Грейвса. Оба состояния характеризуются инфильтрацией щитовидной железы Т- и В-клетками, реактивными к тироидным антигенам, и образованием аутоантител против тиреоидной пероксидазы (ТПО), тиреоглобулина (ТГ) и/или рецептора тиреотропного гормона (ТТГ) (анти-ТТГ) [214]. Существует тесная связь между ХСК и повышенными уровнями антитиреоидных IgG-антител, при этом в большинстве исследований сообщается о частоте $\geq 10\%$. У пациентов с ХСК чаще повышаются уровни IgG против тиреоидной пероксидазы (IgG-анти-ТПО), чем другие антитиреоидные IgG-антитела.

Многие исследователи предполагают, что антитиреоидные IgG антитела не играют прямой причинной и патогенной роли при ХСК, а скорее вызывают параллельное аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Антитиреоидные IgG антитела, по-видимому, не принимают непосредственного участия в дегрануляции тучных клеток, но могут повышать чувствительность тучных клеток к другим активирующим сигналам. Хроническое воспаление нарушает нормальную архитектуру железы и приводит к высвобождению секвестрированных аутоантигенов, которые вызывают аутоиммунный ответ слабой степени. Продукты этого аутоиммунного ответа, такие как иммунные комплексы с белками щитовидной железы, активируют классический путь комплемента, что приводит к образованию C3a и C5a, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток. Было высказано предположение, что различные аутоантитела (например, анти-FcεRI, анти-ТПО) синергетически активируют систему комплемента, генерируют C5a и вызывают высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов у пациентов с ХСК. Гипотеза о том, что IgE антитела,

включая IgE-анти-ТРО, могут вызывать симптомы ХСК, дополнительно подтверждается аналогией с острой крапивницей, связанной с IgE-опосредованной гиперчувствительностью, эффективностью омализумаба у пациентов с положительным IgE-анти-ТРО, свидетельством активации тучных клеток при других хронических заболеваниях, воспалительных кожных и аутоиммунных, таких как буллезный пемфигоид [214].

У пациентов с ХСК и сопутствующей индуцируемой крапивницей ХАИТ (n=317) достоверно чаще встречается тяжелое течение заболевания (p=0,006) [42].

Анализируя жалобы, симптомы, сопутствующие заболевания, мы обращали особенное внимание на жалобы, симптомы, указывающие на неспецифическое воспаление (жжение в месте волдыря, резидуальные явления, артралгии, миалгии, фотодерматит, ливедо, витилиго, лихорадку). Упомянутые симптомы могут указывать на аутоиммунные коморбидные состояния и опосредованно на аутоиммунный II b вариант патогенеза ХСК [6]. Хроническая спонтанная крапивница тесно связана с различными аутоиммунными заболеваниями, в первую очередь тиреоидитом Хашимото, злокачественной анемией, витилиго, сахарным диабетом 1 типа, болезнью Грейвса, целиакией и ревматоидным артритом. Пациенты с хронической спонтанной крапивницей подвержены риску развития аутоиммунного заболевания, особенно женщины и пациенты с положительным семейным анамнезом и генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям, у них следует искать признаки и симптомы аутоиммунного заболевания [212]. При этом необходимо понимать, что у пациентов может быть коморбидность по аутоиммунным заболеваниям, а могут быть симптомы неспецифического воспаления и это может являться дополнительной характеристикой ХСК, т.е. внекожными симптомами ХСК. Литературные данные о внекожных симптомах ХСК представлены крайне скудно. В работе Velbezier A и соавторов описаны гастро-интестинальные симптомы (спазмы в животе, диарея, тошнота) у 77%, утомляемость у (54%). К более редким отнесены другие проявления: синдром постуральной ортостатической

тахикардии, артралгии, свистящее дыхание, головная боль, боль в костях [87]. По нашим данным почти половина (89/46%) пациентов имели жалобы и симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго. По данным обследования 196 пациентов артралгия выявлена у 20,9%, миалгия у 3,1%, лихорадка у 18,9%, фотодерматит у 8,7%, симптомы кожного васкулита у 25,5%, ливедо сетчатое у 9,7%, витилиго у 2% пациентов с ХСК. Выходящие за пределы референсных значений данные иммунологического обследования: СРБ у 22,7%, РФ у 31%, криоглобулины у 4,5%, АТ к двуспиральной ДНК у 27,2%, ЦИК у 28,7%, АСЛ-О у 33,3%, АНФ у 29,4%, p-ANCA у 7,6%, IgG у 43,3%, IgM у 13,3%, IgA у 18,3%, IgE общий у 38,7%. Точных данных о встречаемости измененных показателей нет, их выявление само по себе не является основанием для постановки диагноза аутоиммунного заболевания, т.к. может обнаруживаться у практически здоровых людей. Все пациенты консультированы ревматологом, но диагноз аутоиммунного заболевания (кроме ХАИТ) не выставлен ни одному пациенту. В данном случае описные симптомы и данные иммунологического обследования могут быть симптомами и лабораторной характеристикой аутоиммунной ХК кроме волдырей и ангиоотечков. Т.о., в отсутствие коморбидного аутоиммунного заболевания симптомы неспецифического воспаления (артралгия, миалгия, лихорадка) могут расцениваться как внекожные симптомы ХСК.

Группа тяжелого течения ХСК (n=196) характеризуется достоверно более частым выявлением артралгии, миалгии, лихорадки, фотодерматита, признаков кожного васкулита, ливедо, витилиго (симптомы неспецифического воспаления) (p=0,001), СРБ (p=0,009), наличием АТ к двуспиральной ДНК (p=0.031).

Анализ связи симптомов неспецифического воспаления у пациентов ХСК с данными иммунологического обследования показал связь лихорадки с повышенным уровнем СРБ (p=0.011), наличием АТ к двуспиральной ДНК (p=0.031) (n=196).

При оценке связи симптомов кожного васкулита с данными иммунологического обследования отмечена тенденция выявления повышенного уровня СРБ ($p=0,073$) и более частое выявление уровня IgE, не выше референсных значений ($p=0,026$).

Общий клинический анализ крови является обязательным исследованием для всех пациентов с ХСК. Значение этого метода исследования – исключить вероятную причину ХСК при выявлении клинически значимых отклонений от референсных значений. Многочисленные исследователи указали на необходимость подсчета лейкоцитарной формулы, СОЭ для проведения дифференциальной диагностики и выявления клинически значимых коморбидных состояний [261, 221, 220, 362, 370, 387]. По нашим данным отклонение того или иного показателя выявлено у половины из 196 пациентов. Основные изменения: лейкоцитоз, ускорение СОЭ, палочкоядерный сдвиг, моноцитоз и эозинофилия. Эти отклонения не повлекли за собой изменения диагностической концепции, терапии, не являлись клинически значимыми. Анализ связи выявленных изменений в ОАК со степенью тяжести ХСК позволил связать тяжелое течение с более частым выявлением лейкоцитоза ($p=0.016$)

Биохимическое исследование сыворотки крови (общий белок, альфа1, альфа2, гамма – глобулины, мочевины, креатинин, общий билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин) проведено всем пациентам с ХСК. Отклонения от референсных значений не были клинически значимыми, не привели к выявлению причины заболевания, не повлияли на выбор терапии, не были связаны с тяжестью заболевания. Само исследование и его спектр определяется показаниями.

У 43% пациентов из 120 выявлен *Helicobacter pylori*. По данным проведенных исследований *H. Pylori* обнаруживается почти у 80% пациентов [101, 40]. Некоторые авторы признают прямую причинно-следственную связь хеликобактерной инфекции и ХСК у некоторых обследованных ими больных и отмечают более тяжелое течение ХСК у данной группы пациентов, другие

исследователи отрицают эту связь [335, 307, 308]. В исследовании польских авторов (2018) проведено исследование влияния эрадикации НР на течение ХСК. Вывод данного исследования в следующем: хотя НР встречается у пациентов с ХСК так же часто, как и у здорового населения, эрадикация НР оказывает значительное модифицирующее влияние на течение ХСК, приводя к выздоровлению пациентов с ХСК [288]. В 2019 году корейскими авторами опубликованы результаты метаанализа 22 исследований, охватившие 1385 пациентов с ХСК. При сравнении спонтанной ремиссии крапивницы у НР-положительных и НР-отрицательными пациентов оказалось, что НР-отрицательные пациенты показали значительно более высокую спонтанную ремиссию ХСК. Для НР-положительных пациентов ремиссия ХСК была более вероятна в группе пациентов, получивших эрадикационную терапию НР по сравнению с группой НР-положительных пациентов без эрадикации. Интересным наблюдением явилось отсутствие связи эффективности эрадикации и наступлением ремиссии ХСК [207].

В нашем исследовании у пациентов с ХСК *Helicobacter pylori* достоверно чаще выявляется в группе тяжелого и средне-тяжелого течения крапивницы (0,010). Эрадикационная терапия проводилась только по клиническим показаниям ограниченной группе пациентов и не дала результатов по изменению течения ХСК. Требуется специальное исследование по влиянию эрадикации *Helicobacter pylori* на течение ХСК.

В нашем исследовании положительный тест с аутосывороткой выявлен у 45% пациентов из 87. По некоторым данным положительный тест с аутосывороткой ассоциирован с медленным ответом на омализумаб, хорошим ответом на циклоспорин, указанием на аутореактивность [246, 144].

Таким образом, расширенное обследование (IgE общий, тест с аутосывороткой) может быть необходимо для выявления предикторов ответа на терапию ХСК.

Эффективность предшествующей антигистаминной терапии: при оценке традиционной H₁-антигистаминной терапии оказалось, что эффект отсутствовал при приеме H₁-антигистаминных первого и второго соответственно в 49.4% и 16.0% случаях (n=196). В объединенной группе (n=317) эффект отсутствовал в 42% случаев. По данным разных авторов средняя эффективность H₁-антигистаминных препаратов у пациентов с ХСК составляет 40% [169, 241, 157, 372].

ГКС терапия может применяться на любом этапе лечения пациентов с ХСК в случае тяжелого обострения. Согласно клиническим рекомендациям должны проводиться короткие курсы ГКС [4, 384], но на практике проводятся частые или длительные курсы ГКС в связи с тяжелым течением ХСК и отсутствием эффекта H₁-АГ препаратов. В группе из 203 пациентов с ХСК абсолютное большинство (94%) получали ГКС короткими и длительными курсами.

Для тяжелого течения ХСК характерно отсутствие ответа на H₁-АГ препараты первого и второго поколений ($p < 0.001$) и потребность в ГКС терапии ($p = 0,006$).

Таким образом, для тяжелой формы ХСК, как одного из клинических фенотипов характерно отсутствие ответа на H₁ антигистаминные препараты ($p < 0.001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0.016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), антиген *H. pylori* ($0,001$), женский пол ($p = 0,011$).

Тяжелое течение крапивницы может быть основанием для сокращения сроков подбора терапии. Выделение этой фенотипической группы и внесение ее в будущие регистры ХСК позволят оценить потребность в иммунобиологической терапии и проводить экономический расчет для обеспечения необходимым лечением этой группы пациентов.

В настоящее время можно выделить ряд основных признаков, позволяющих проводить фенотипирование ХСК:

Этиологическая:

- ХСК
- Аутореактивная ХК

Клиническая

- ХСК: крапивница
- ХСК: крапивница и АО
- ХСК: АО
- ХСК (крапивница и/или АО) + индуцированная ХК

По тяжести (UAS 7):

- Отсутствие симптомов (0 баллов)
- Легкая (7-15 баллов)
- Средне-тяжелая (16-27 баллов)
- Тяжелая (28-42 баллов)

Контроль заболевания (UCT):

- Контролируемая (≥ 11 баллов)
- Неконтролируемая (≤ 11 баллов)
- Ремиссия/полный контроль (16 баллов)

Коморбидность:

- Да (перечислить)
- Нет

Ответ на терапию:

- Контролируемая нсН1-АГ второго поколения (стандартной дозой/повышенной дозой)
- Неконтролируемая нсН1-АГ (стандартной дозой/повышенной дозой)
- С полным быстрым ответом на биологическую терапию
- С полным медленным ответом на биологическую терапию

- С частичным быстрым ответом на биологическую терапию
- С частичным медленным ответом на биологическую терапию
- Без ответа на биологическую терапию

Клинико-лабораторные признаки:

- С базопенией
- Без базопении
- С высоким IgE (превышает референсные значения)
- С низким IgE (не превышает референсные значения)
- С очень низким IgE (менее 40 МЕ/мл)
- С повышенными АТ к ТПО
- Без повышения АТ к ТПО
- С повышенным СРБ
- Без повышения СРБ
- Положительный тест с аутоывороткой
- Отрицательный тест с аутоывороткой

Выделенные в данной работе признаки тяжелого течения ХСК являются характеристикой этой группы пациентов, требующей более интенсивного лечения и быстрого перехода к иммунобиологической терапии.

В данной работе проведено расширенное обследование пациентов с ХСК. Общей рекомендацией остается проведение обследования согласно текущим клиническим рекомендациям. Расширение спектра обследования должно основываться на данных анамнеза, осмотра пациентов, предполагаемом патогенезе заболевания. Дополнительными обязательными к предлагаемым текущими клиническими рекомендациями исследованиями могут быть общий IgE, АТ к ТПО, внутрикожный тест с аутоывороткой.

Кроме того, необходимо понимать, что существуют факторы, способствующие дегрануляции тучной клетки, предрасполагающие к развитию хронической крапивницы и состояния, часто сопутствующие ХК и, возможно,

связанные общим провоспалительным статусом [81]. Чем более понятным становится патогенез ХСК, тем более расширяется доказательная база списка диагностических возможностей.

Генетические исследования

Почти все изученные аутоиммунные заболевания ассоциированы с тем или иным вариантом генов системы HLA (DR3, DRB1-*04 – аутоиммунный тиреоидит; DRB1-*03 болезнь Грейвса; DR3, DR4- болезнь Аддисона; DR3, DR4, DR8 – аутоиммунный гепатит; варианты в разных популяционных группах DR1, DR3, DR4, DR9, DR10- ревматоидный артрит; DR1, DR8- анкилозирующий спондилит; DR3 и сцепленные варианты DQA1*0501 DQB1*0201 – системная красная волчанка) [7]. М.Н. Болдырева ввела понятие «функционального» генотипа. DRB1-аллели *01, *03, *04, *08, *09, *10 составляют группу, маркирующую развитие аутоиммунного заболевания, в частности СД I типа. Варианты гена DRB1 *07, *11, *12, *13, *14, *15, *16 являются протекторами аутоиммунитета, не ассоциированными с аутоиммунными заболеваниями. «Функционально» гомозиготный генотип содержит разные варианты функционально однонаправленных вариантов генов, ассоциированных как с предрасположенностью или группа высокого риска, так и с устойчивостью к развитию аутоиммунного заболевания или группа низкого риска. «Функциональная» гетерозигота предполагает наличие вариантов разнонаправленных генов (один маркирующий предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии, другой – к устойчивости или группа промежуточного риска) [8]. При анализе аллелей HLA-DRB1 в нашей работе установлено увеличение встречаемости аллелей HLA-DRB1*04 (34,5% против 12,04%, RR = 1,515, $p < 0,05$), HLA-DRB1*14 (7,6% против 0,93, RR = 1,557; $p < 0,05$). В наших ранних исследованиях установлено, что относительный риск для специфичности DRB1*04 у больных ХИК составил 2,33 [13] Эти данные аналогичны полученным

в исследовании O'Donnell и соавторов [278], Oztas и соавторов [284]. Кроме того, в нашем исследовании показано увеличение частоты встречаемости специфичности HLA-DRB1*14 (7,6% против 0,93, RR = 1,557; $p < 0,05$) в группе пациентов с ХСК в сравнении с группой доноров. В работе S.Miyagawa показана ассоциация HLA-DRB1*04 (*0403, *0406) и HLA-DRB1*14 (*1401, *1405, *1406) с предрасположенностью к пузырчатке у населения Японии и отмечено, что эта ассоциация прослеживается в разных этнических группах [265, 296, 351].

Это представляет интерес в связи с тем, что специфичность DRB1*14 относится к маркерам, считающимся протективными в отношении аутоиммунной патологии.

В работе Barcellos LF с соавт. показано, что вариант HLA-DRB1*14 является основным протективным аллелем в отношении рассеянного склероза в северноевропейской популяции [83, 20]. В исследованиях Alahgholi-Hajibehzad M. и Kanai T. показана значимость ассоциации HLA-DRB1*16, -DRB1*14 и -DQB1*05 с миастенией Гравис позитивной по антителам к мышечно-специфической тирозинкиназе [61, 191]. Данных о связи аллелей HLA-DRB1*14 с ХСК в литературе не представлено.

Достоверных различий в результате сравнительного анализа распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК в русской популяции г. Москвы и в группе контроля с вариантами генов группы высокого риска (ГВР/мм) не получено в силу малой выборки, но в результате анализа распределения специфичностей DRB1 HLA II класса достоверно чаще встречается специфичность *04 (70,97% против 30,77, RR = 1,71; $p < 0,05$).

Достоверных различий в результате сравнительного анализа распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК и у условно-здоровых доноров с вариантами генов группы промежуточного риска (ГПП/мм) не получено, но в результате анализа распределения специфичностей DRB1 HLA II класса в группе ХСК достоверно чаще встречается специфичность *04 (44,05% против 20,00, RR = 1,420; $p < 0,05$) и генотип 4-11 ($p < 0,05$) [13].

Достоверных различий в результате сравнительного анализа распределения частот генотипов DRB1 HLA II класса у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров с вариантами генов группы низкого риска (ГНР/nn) не получено, но в результате анализа распределения специфичностей DRB1 HLA II класса достоверно чаще встречается специфичность *14 (10,71% против 0, RR = 2.000; $p < 0,05$).

Таким образом, ХСК ассоциирована с HLA аллелями DRB1*04, *14.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP): сравнительный анализ однонуклеотидных полиморфизмов CTL, ABCB ABCB, CT60, ACE, PTPN, CYS27, AP51, LOX5, MTN67, ALO5, MTN12, TF23, NS3, X308, NS86 у пациентов с ХСК и условно-здоровых доноров показал достоверное различие только по СС/ТТ полиморфизму rs 2476601 гена PTPN 2.

Ген PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase-22) расположен на хромосоме 1p13.3-p13.1 и кодирует фермент лимфоид-специфическую фосфатазу (Lyp), который экспрессируется на гемопоэтических клетках. PTPN22 осуществляет дефосфорилирование и инактивацию киназ, связанных с рецепторами Т-клетки. Однонуклеотидный полиморфизм PTPN22, 1858С> Т (rs2476601) является наиболее важным не-HLA генетическим фактором риска ревматоидного артрита и вторым по значимости генетическим фактором риска для ювенильного идиопатического артрита. PTPN22 является примером общего аутоиммунного гена, влияющего на патогенез системной красной волчанки, васкулита и других аутоиммунных заболеваний [342]. SNP в гене PTPN22, кодирующем лимфоидспецифическую фосфатазу (Lyp), может быть связан с развитием аутоиммунных реакций. Эта фосфатаза является негативным регулятором активации Т-клеток. Lyp соединяется с СНЗ-доменом киназы Csk (Тирозинпротеинкиназный ЦСК или С-концевая Src – киназа), подавляя сигнал, идущий от рецептора Т-клетки и приводя к развитию аутоиммунных реакций. Полиморфный вариант 1858С> Т (или R620W, или rs2476601) приводит к замене кодона 620 с аргинина (CGG) на триптофан (TGG), что ведет к изменению

фосфатазной активности Lyp и менее эффективным связыванием с Csk. [282]. Bottini с соав. сообщили, что 1858T (620W) аллель в гене RTPN22 встречался чаще в случаях СД первого типа по сравнению с контролем у субъектов из Северной Америки и Сардинии [94], у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [86], системной красной волчанкой (СКВ) [222], с болезнью Грейвса (диффузным токсическим зобом) и тиреоидитом Хашимото (аутоиммунным тиреоидитом), миастенией Гравис, с гранулематозом Вегенера с выявленными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) [189]. В исследованиях Репиной Е.А. и соавт. получена достоверная ассоциация полиморфизма rs 2476601 гена RTPN22 с повышенным риском развития сочетания сахарного диабета I типа и аутоиммунного заболевания щитовидной железы и установлено, что аллель T и генотип TT являются аллелем и генотипом высокого риска для развития аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа [299].

Обнаружено, что полиморфизм гена RTPN22 связан с хронической крапивницей. Brzoza Z. et al. провели исследование в польской популяции. В исследование были включены 91 пациент с ХК с положительным результатом кожного теста с аутологической сывороткой и 100 здоровых добровольцев. У всех субъектов были генотипированы полиморфизмы rs3811021, rs1310182 и rs2488457. Авторы обнаружили более высокую распространенность аллеля -1123 C среди пациентов с ХК. Никаких различий в распределении аллелей и генотипов в других проанализированных полиморфизмах обнаружено не было. Исследование гаплотипа трех SNP выявила статистически значимую ассоциацию ХК и rs2488457C, rs1310182T и rs3811021T.

Palikhe et al. исследовали в корейской популяции связь между полиморфизмом гена RTPN22 и сывороточными специфическими IgE-антителами к токсину синдрома токсического шока 1 (TSST-1) и стафилококковому энтеротоксину А (SEA). В настоящее исследование были включены пациенты с ХК (n = 409) и здоровые доноры (n = 388). Были генотипированы пять

однонуклеотидных полиморфизмов RTPN22, -1123G> C, 1858C> T, 13145A> G, 14943C> T и 20628A> G. Не выявлено никаких существенных различий в частоте генотипа или гаплотипа этих полиморфизмов между двумя группами. У пациентов с ХК, несущих генотип GG при 20628A> G ($P = 0,035$) или гаплотипе 3 [GGG] ($P = 0,047$), была значительно более высокая распространенность сывороточного специфического IgE к TSST-1 по сравнению с носителями. Сходным образом, генотип СТ / ТТ при 14943C>Т имел значительно более высокую распространенность сывороточного специфического IgE к SEA ($P = 0,045$). Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм гена RTPN22 при 20628A> G и 14943C> T может усиливать сывороточно-специфические IgE-ответы на TSST-1 и SEA, что может способствовать развитию ХК [286]. Полиморфный вариант 1858C> T (или R620W, или rs2476601) гена RTPN22 связан с повышенным риском развития ХСК.

Анализ группы пациентов хронической крапивницей, получавших терапию Омализумабом

Медиана возраста пациентов в группе ($n=91$) составила 45 лет [34.0;56.0]. В обследованной группе ($n=91$) преобладали женщины с медианой возраста 46 лет [34.0;58.0] – 71,4% пациентов; медиана возраста мужчин составила 42.5 [36.2;49.5] – 28,6% пациентов, что соответствует литературным данным [249, 353, 89].

Соотношение женщин и мужчин, страдающих хронической спонтанной крапивницей (ХСК) 2:1. Наши данные не отличаются от литературных.

Установлено, что 33-67 % пациентов с ХСК имеют сопутствующие ангиоотеки [259]. Согласно результатам исследования ASSURE-CSU – первого международного наблюдательного исследования по оценке бремени ХСК, не контролируемой на стандартной терапии, ангиоотеки в предыдущие 12 месяцев были отмечены у 66% пациентов со значительным влиянием на качество жизни,

связанное со здоровьем (HRQoL) [250]. По данным исследования AWARE [243] ХСК в 47% ассоциировалась с ангиоотекотом (АО). По данным Kaplan AP. и Sabroe RA приблизительно 40% пациентов с ХСК имели сопутствующие ангиоотеки, в то время как у 10% ангиоотеки были первым проявлением заболевания [198, 314]. В нашем исследовании частота АО достигает 90,1% (82) из 91 пациента. Это можно объяснить направлением специалистами и самостоятельным обращением в клинику Института иммунологии пациентов с торпидным течением заболевания.

По результатам ASSURE-CSU, 49,4% пациентов имели ХСК средней степени тяжести и тяжелую ($UAS \geq 16$) [250]. Тяжесть течения крапивницы всех пациентов в нашей группе была оценена как тяжелая и средне-тяжелая до начала терапии Омализумабом, в то время как в упомянутых исследованиях не отмечено такой тенденции.

По данным международного наблюдательного исследования AWARE у 24% пациентов из более, чем полутора тысяч, принимавших участие в исследовании только в Германии, выявлена хроническая индуцированная крапивница в дополнение к спонтанной [243]. В нашей группе ХиндК выявлена у 25% (22) пациентов.

Атопические заболевания выявлены у 27% пациентов группы. Среди заболеваний: аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма, атопический дерматит, лекарственная и пищевая аллергия. У этих пациентов крапивница не являлась атопической. По данным Buss Y.A. [101], атопические заболевания были обнаружены у 23% больных ХК а по данным Silvares [335], аллергия выявлялась у 43,2% пациентов с ХК. Несмотря на частое выявление атопических заболеваний, аллергические реакции I типа редко бывают причиной хронической спонтанной крапивницы.

Медиана уровня общего IgE в группе составила 35.3 МЕ/мл (Q1- Q3 составил 11.0 – 100.0 МЕ/мл; мин 3.0-макс 2900 МЕ/мл). Уровень общего IgE ≤ 120 МЕ/мл 56/83 (67,5%), уровень общего IgE ≥ 120 МЕ/мл 27/83 (32.5%), нет данных у 8/91 (8.8%).

В исследовании Staubach P et al. показано увеличение уровня общего IgE у пациентов с ХСК в сравнении со здоровым контролем [343]. Выявление IgE анти-ТПО, IgE анти-dsDNA и ssDNA- антител, анти-IL-24 антител и др. считается доказательством феномена «аутоаллергии», объясняющей дегрануляцию ТК и базофилов [64, 366, 122]. Но в связи с отсутствием в широкой практике возможности исследовать эти и, вероятно, многие другие ауто-IgE антитела, повышение уровня IgE общего у пациентов ХСК, эффективность генно-инженерной биологической терапии позволяют косвенно указывать на роль аутоаллергии в развитии ХСК.

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частым органоспецифическим заболеванием, поражающим приблизительно 5% общей популяции [375, 233]. Антитиреоидные антитела чаще выявляются у пациентов с ХСК, чем у лиц группы контроля без крапивницы, в свою очередь показано, что пациенты с аутоиммунным тиреоидитом чаще страдают ХСК [375]. Превышение референсных значений IgG АТ к ТПО отмечено у 19/51 (37.3%) пациентов нашей группы, что согласуется с литературными данными об их выявлении у 4.3% – 57%, при этом, только 5-10% имеют клинически значимые проявления заболевания щитовидной железы [225, 60, 334]. В нашем исследовании лишь у одной пациентки выявлено активное заболевание щитовидной железы.

Внутрикожный тест с аутосывороткой проведен 54 пациентам, из них у 25 (46.3%) тест оказался положительным. При анализе длительности ремиссии отмечена тенденция к удлинению сроков ремиссии у пациентов с положительным тестом с аутосывороткой по сравнению с пациентами с отрицательным тестом. Согласно Клиническим рекомендациям по ведению крапивницы цель лечения крапивницы – достижение полного контроля над заболеванием [353, 4]. Для этого рекомендуется поэтапное назначение H1-антигистаминных препаратов 2 поколения, при неэффективности этой опции – увеличение дозы H1-антигистаминных средств в 2-4 раза, в случае неэффективности второго этапа – переход на 3-ю ступень (Омализумаб), при неэффективности – на 4 этап

(циклоспорин А). Все пациенты группы получали H1-антигистаминную терапию. Пациенты, получавшие H1-антигистаминные препараты 2 поколения в стандартных дозах, отмечали отсутствие эффекта в 83,5% случаях, неполный эффект в 16,5% случаях. Т.е. полного контроля заболевания на терапии первого и второго этапов не было. Доза H1-антигистаминных средств второго поколения увеличивалась в 2-4 раза. Увеличение дозы проведено у 60 (65,9%) пациентов, при этом эффективности терапии не отмечено. Т.е. рекомендованную терапию второй степени получали чуть более двух третей пациентов. Большинство пациентов (92,3%) получали терапию ГКС в случае тяжелого обострения, из них 44% лечились ГКС длительными курсами более 10 дней при невозможности стабилизировать состояние H1-антигистаминными препаратами 2 поколения []. Это противоречит рекомендациям проводить ГКС терапию короткими курсами, но соответствует положению в реальной клинической практике, при невозможности стабилизировать состояние H1-антигистаминными препаратами 2 поколения, в случае медленного ответа на терапию Омализумабом, отсутствия эффекта Омализумаба, тяжелого течения крапивницы до начала лечения Омализумабом. Циклоспорин А получили 5 (5,5%) пациентов из 91. Все 100 % пациентов получали для лечения ХСК те или иные препараты, не имеющие показаний для лечения хронической крапивницы в инструкции, т.е. лечились не по показаниям (off label). В большинстве случаев в медицинских документах нет достаточного обоснования лечения не по показаниям. Это требует активного внедрения административно-правовых мер для предотвращения нежелательных последствий применения лекарственных средств не по показаниям.

По результатам исследования AWARE Maurer M et al. [243] менее 50% пациентов получали рекомендованную терапию первой линии, почти 10% получали H1-АГ первого поколения, 15,8 % получали ГКС терапию, рекомендованную для купирования обострений ХСК коротким курсом (максимум 10-дневным) [243]. Статья носит весьма многозначительное название: «Хроническая крапивница, устойчивая к H1-антигистаминным: все хуже, чем мы

думали – первые результаты многоцентрового AWARE исследования [243]. Наши данные также не внушают оптимизма и свидетельствуют об отсутствии полной приверженности врачей к следованию клиническим рекомендациям.

Эффективность терапии Омализумабом: по данным Metz M. [245] ретроспективного исследования 50 пациентов с ХК (20 спонтанной, 21 индуцируемой, 10 смешанной) установлено, что у 83% наблюдался полный эффект, у 10% значительное улучшение. Эти данные согласуются с ранее опубликованными: в исследовании Maurer M. и соавт. у 70% пациентов отмечено отсутствие высыпаний [247]. В исследовании Saini S. [315] у 76% пациентов, получивших 300 мг омализумаба, наблюдалось более чем 90%-е улучшение симптомов. В работе Z. Vadasz et al., [382] приведены результаты анализа терапии Омализумабом 280 пациентов тяжелой ХСК. Результат оценивался по изменению UAS7 через 12 месяцев терапии. Если улучшение превышало 80% от начального уровня, то ответ расценивался как хороший, от 60% до 70% – удовлетворительный; 40% до 50% – слабый, отсутствие эффекта – менее 30% изменения UAS 7. Пятьдесят пациентов начинали терапию с дозы 150 мг, остальные получали 300 мг в 4 недели. Отличный эффект отмечен у 63% пациентов, удовлетворительный в 25% случаев, у 12% пациентов эффект отсутствовал [382]. В систематическом обзоре 84 отчетов о случаях заболевания, сериях случаев, ретроспективных и проспективных обсервационных исследований проведенном J.A. Bernstein et al. [90] 68% пациентов ХСК показали полный ответ (UAS7=0), около 20% пациентов показали частичный ответ, 10% не ответили на терапию.

По нашим данным снижение UAS7 до 0-3 баллов характеризовало пациентов как полных «ответчиков», до 4-28 баллов – как частичных ответчиков», до 30-42 баллов – «неответчиков». Из 91 пациента у 81 (89%) наблюдался эффект. У 62(68%) отмечен полный эффект терапии, у 19 (21%) отмечен неполный эффект, у 10 (11 %) отсутствие эффекта. Наши данные согласуются с литературными [33].

Выявлена зависимость эффективности терапии Омализумабом и скорости ответа от уровня общего IgE. При этом медиана значения общего IgE у ответивших на первой неделе лечения оставила 100 МЕ/мл, у ответивших позже 1-й недели – 20 МЕ/мл, у неответивших на лечение – 10 МЕ/мл. Это позволяет считать исходный уровень общего IgE прогностическим маркером ответа на Омализумаб.

Многочисленные исследования подтверждают значимость низкого уровня общего IgE как предиктора плохого ответа на Омализумаб. Исходный уровень общего IgE более 43 МЕ/ml и двукратное или более повышение уровня IgE к 4-й неделе коррелирует с улучшением к 12 неделе. Повышенный уровень общего IgE характерен для полного ответа на Омализумаб [144]. Базальные уровни общего сывороточного IgE менее <43 kU/L показали 95% негативное прогностическое значение для ответа на лечение Омализумабом [246, 134, 145].

У пациентов с положительным внутрикожным тестом с аутосывороткой чаще встречается неполный и отсутствие эффекта, а с отрицательным тестом чаще – полный эффект. Это согласуется с литературными данными [150].

Скорость ответа на Омализумаб: не отмечено влияния уровней IgG, АТ к ТПО на скорость наступления эффекта.

Согласно клиническим рекомендациям необходимо проведение терапии Омализумабом не менее 6 месяцев [358, 4]. Что делать дальше, пока неизвестно. Результатом исследования, посвященного изучению длительности терапии Омализумабом (Исследование XTEND-CIU-первое рандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности и потенциальных преимуществ продолжения терапии омализумабом (300мг) у пациентов с ХСК после 24 недель стартовой терапии) явились следующие выводы: длительное лечение омализумабом было полезным для пациентов как в отношении профилактики обострения ХСК, так и для достижения устойчивого контроля через 48 недель лечения; длительное лечение омализумабом предотвращает рецидив и улучшает качество жизни. Доля пациентов, развивших клиническое

ухудшение в течение 12 недель после прекращения препарата было одинаковым среди больных, получавших лечение в течение 24 недель до отмены, и тех, кто лечился в течение 48 недель до отмены, что указывает на необходимость длительного лечения более 48 недель; повторная терапия омализумабом, когда это необходимо, может быть выполнена безопасно и эффективно [258]. Т.е. речь идет о лечении Омализумабом не менее 1 года. В исследовании [258] авторы редко могли останавливать омализумаб через 1 или 2 года. По нашим данным длительность терапии в группе составляет от 4 недель до 60 месяцев. Медиана – 8 недель. Эти данные сложно интерпретировать в связи с тем, что часть пациентов только начала терапию. Одним из факторов, влияющих на длительность терапии, оказалась комплаентность к терапии. В свою очередь, как видно из графика на рисунке 21, более длительная терапия приводит к увеличению пациентов с полным и неполным эффектом и снижению числа пациентов без эффекта. Из 61 пациента с полным эффектом у 32 пациентов ($32/60=53.33\%$, по 1 пациенту нет данных) наблюдалась ремиссия, минимальное значение ремиссии – 3 месяца, максимальное значение – 53 месяца, медиана – 18, среднее значение 21,22. Литературные по длительности ремиссии противоречивы и малооптимистичны.

Причины отказа от лечения: отсутствие крапивницы 35 (66.1%), отсутствие эффекта лечения Омализумабом – 6 (11.3%), отсутствие финансовой возможности – 5 (9.4%), отсутствие финансовой возможности и эффекта – 3 (5.7%), неполный эффект терапии 4 – (7.5%). Дело в том, что наши пациенты не имели возможности получать Омализумаб в рамках ОМС, что существенно влияло на их согласие с рекомендуемой схемой лечения Омализумабом и длительностью этого лечения. Рассмотрим всех 53 пациентов, отказавшихся от терапии по тем или иным причинам: у тридцати пяти из них отмечена ремиссия заболевания. У 6 пациентов причиной отмены была неэффективность терапии Омализумабом. Из них:

1. У пациентки И., получившей 2 введения Омализумаба по 300 мг с UAS до и после окончания введения Омализумаба соответственно 42 и 42 балла.

Выявлен диффузный токсический зоб (ДТЗ), после лечения которого крапивница прекратилась. Клинические и лабораторные данные о ДТЗ выявлены ко второму введению Омализумаба.

2. Пациент Л. получил 14 введений Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-30 баллов. Причина неэффективности не ясна. Проведено исследование кожного биоптата, данных за васкулит не получено. После прекращения терапии получал циклоспорин без эффекта и ГКС с эффектом.

3. Пациентка А. получила 2 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-38. Выявлен уртикарный васкулит. Лечение: ГКС и гидроксихлорохин с эффектом.

4. Пациент Ч. получил 3 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 32-32. После отказа от Омализумаба получал циклоспорин А с эффектом.

5. Пациентка Б. получила 2 введения препарата по 300 мг. UAS 7 36-37. После отказа получала ГКС и H1-антигистаминные.

6. Пациентка Хн. получила 2 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 28-28. Данных о пациентке нет.

Из 6 пациентов данной группы пациенты трое (Ч., Б. и Хн.) могли оказаться «поздними» ответчиками. Пациентки И. и А. демонстрируют необходимость тщательного сбора анамнеза и дообследования в соответствии с выявленными изменениями. Только пациент Л. показал «истинное» отсутствие эффекта Омализумаба.

У 7 пациентов лечение Омализумабом прервано в связи с отсутствием финансовой возможности.

1. Пациент У. получил 3 введения Омализумаба по 300 мг и однократно 150 мг. UAS 7 42-28. На фоне терапии прекратил прием ГКС, продолжил лечение удвоенной дозой H1-АГ второго поколения.

2. Пациентка К. получила 4 введения Омализумаба по 150, затем 3 по 300, затем 5 по 150. UAS 7 26-10. На фоне терапии отказалась от ГКС, появился ответ на H1-АГ, после отказа от Омализумаба принимала с эффектом удвоенную дозу H1-АГ второго поколения.

3. Пациент М. получил 1 введение Омализумаба 300 мг. UAS 7 38-20. После отказа от терапии Омализумабом лечился нетрадиционными методами с сомнительным успехом.

4. Пациентка В. получила 6 введений Омализумаба по 300 мг, 2 по 150. UAS 7 36-0. Отметила увеличение эффективности Н1-АГ.

5. Пациентка Щ. получила 7 введений Омализумаба по 300 мг. UAS 7 36-16. Отметила уменьшение потребности в коротких курсах ГКС, увеличился эффект Н1-АГ.

6. Пациентка Г. получила 2 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 32-0. Отметила увеличение эффективности Н1-АГ.

7. Пациент Хс. получил 1 введение Омализумаба 300 мг. UAS 7 38-0. Данных о пациенте нет.

Всем пациентам этой группы показано продолжение терапии Омализумабом.

У 3 пациентов терапия Омализумаба прервана в связи с отсутствием эффекта и финансовой возможности.

1. Пациентка Б. получила 1 введение Омализумаба 300 мг и 2 по 150 мг. UAS 7 42-2. Отказалась от ГКС, появился эффект Н1-АГ препаратов.

2. Пациентка Е. получила 3 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-42.

3. Пациентка Ш. Получила 2 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-42.

В этой группе ни одна пациентка не получила рекомендуемый курс Омализумаба, чтобы уверенно сделать заключение об эффективности или неэффективности препарата.

В связи с неполным эффектом прекратили лечение 2 человека.

1. Пациентка С. получила 4 введения Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-17. Зуд отсутствует, ангиоотеки отсутствуют, появился эффект Н1-АГ.

2. Пациентка Бг. получила 6 введений Омализумаба по 300 мг. UAS 7 42-20. Уменьшила дозу ГКС.

У больных этой группы отмечен неполный эффект, но терапия Омализумабом могла быть продолжена.

Таким образом, из 18 человек, только трое обоснованно прекратили терапию Омализумабом.

Обсуждая 35 человек, закончивших терапию Омализумабом в связи с отсутствием крапивницы, необходимо дать определение ремиссии ХСК на фоне лечения Омализумабом. В настоящее время есть определение, данное К. Kulthanan: «Пациенты, у которых нет симптомов ХСК ($UAS7=0$), при условии отсутствия приема каких-либо лекарств более 6 месяцев, могут быть отнесены в группу пациентов с полной ремиссией» [193]. Это определение не является общепризнанным, но обсуждается. Рассмотрим пациентов нашей группы: из 81 пациентов, у которых наблюдался эффект, 36 пациентов имеют значение ремиссии больше 0 (44.44%). Минимальная длительность ремиссии – 3, максимальная длительность ремиссии – 53, медиана – 18, среднее значение – 21.11 месяцев. Мы наблюдаем болезнь-модифицирующий эффект Омализумаба у пациентов, т.е. снижение активности заболевания или его ремиссию, исчезновение внекожных проявлений ХСК.

Длительность ремиссии у пациентов с положительным внутрикожным тестом с аутосывороткой превышает аналогичный показатель группы с отрицательным тестом.

В нашей работе пациенты, принимавшие Н1-АГ до начала терапии Омализумабом, продолжали их прием. В случае полного ответа на омализумаб ($UAS 7=0$) Н1-АГ пробно отменялись. В случае стойкого удовлетворительного состояния прием не возобновлялся. Если перед введением следующей дозы Омализумаба появлялись зуд и высыпания, пациентам давалась рекомендация возобновить прием Н1-АГ. У большинства пациентов с хорошим эффектом такого добавления Н1-АГ не требовалось. Пациентам с редко возникающими элементами и зудом требовался ситуационный прием Н1-АГ. Пациентам с поздним и неполным эффектом наряду с приемом Н1-АГ назначались короткие

курсы ГКС. Пациенты, начинавшие лечение Омализумабом и одновременно получавшие ГКС, в случае хорошего и быстрого ответа снижали дозу и отменяли ГКС по рекомендации лечащего врача. В работе Z. Vadasz [184] пациенты с удовлетворительным эффектом продолжали принимать H₁-антигистаминные препараты, пациенты со слабым ответом и его отсутствием требовали добавления коротких курсов глюкокортикостероидов. Через 3 месяца, когда ответ на терапию в третьей группе оставался слабым, дозу Омализумаба увеличивали. Доза Омализумаба увеличивалась со 150 мг до 300 и с 300 до 450 мг. У 67% из них отмечен положительный эффект [382]. В нашей работе увеличения дозы с 300 мг до 450 не было, но четверо пациентов начали лечение с дозы 150 мг и всем проведено увеличение дозы Омализумаба до 300 мг в связи с неэффективностью начальной дозы во время второго, пятого, четвертого, третьего введения Омализумаба). Это дало основание начинать лечение всем пациентам с дозы 300 мг, по крайней мере, для пациентов со средне-тяжелой и тяжелой крапивницей, как в нашей группе, что согласуется с мнением A. Kasperska-Zajac, которая делится собственным опытом лечения омализумабом. Обычно начальная доза омализумаба составляет 150 мг, и если симптомы полностью исчезают, последующую дозу вводят при рецидиве симптомов. Если у пациента тяжелое течение заболевания, слабый ответ на глюкокортикостероиды, стартовая доза омализумаба – 300 мг. По достижении ремиссии доза уменьшается до 150 мг через 4 недели. В случае сохранения ремиссии следующая доза назначается только после появления симптомов крапивницы. Обострение крапивницы после снижения дозы снова приводит к увеличению дозы омализумаба до 300 мг. Если симптомы сохраняются, 300 мг должны вводиться каждые 4 недели 8-12 недель. В случае отсутствия ремиссии, терапия омализумабом должна быть прекращена [58]

Мы применяли аналогичную тактику, уменьшая дозу по мере улучшения состояния пациента и дожидаясь очередного обострения для продолжения терапии, т.о. увеличивая интервал. Т.к. всех пациентов нашей группы можно

отнести к пациентам со средне-тяжелой и тяжелой крапивницей, то начало терапии предпочитали с 300 мг, за исключением ситуаций, когда у пациента не было финансовой возможности.

Что касается изменения дозы и интервала введения Омализумаба, то в нашей группе увеличение интервала и снижение дозы оказалось возможным у 24 пациентов (28,0% от всей группы). У 10 пациентов (11,6%) только снижена доза, у 7 (8,1%) – только увеличен интервал, у 45 (52,3%) – оказалось невозможным изменение и дозы, и интервала. В исследовании Metz et al. [245] увеличение интервалов между дозами было возможно только у нескольких пациентов. Все остальные длительно получали омализумаб по 300 мг каждые 4 недели. Только у 8 пациентов получилось прекратить терапию и оставаться в полной ремиссии 6 месяцев. Это были более легкие случаи и с более короткой продолжительностью заболевания. Тяжесть ХСК и ее продолжительность до назначения Омализумаба может повлиять на терапевтический результат. В нашем следовании все пациенты были с тяжелым или средне-тяжелым течением болезни. Еще одной спорной версией является увеличение интервалов между инъекциями у большинства пациентов. В данном исследовании увеличение интервала между инъекциями было возможно только в нескольких случаях, тем самым подтверждая данные реальной практики о необходимости длительной терапии омализумабом при тяжелой и длительной ХСК [382]. Наши данные свидетельствуют о том, что у половины пациентов возможно изменение схемы терапии в сторону снижения дозы, увеличения интервала между инъекциями или того и другого одновременно. Вторая половина пациентов требует длительной постоянной схемы терапии Омализумабом (Приложение Б).

Медиана скорости наступления эффекта в группе (в неделях) у пациентов, которые сделали 3 и более инъекций (75 человек) – 1 неделя. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2.42 недели. Это согласуется с литературными данными. По данным Z. Vadasz [382] у пациентов с хорошим ответом эффект наступал между 3 и 7 днем после первой инъекции (у 35.7% пациентов). У 53.6%

пациентов положительный ответ был достигнут через 4-6 недель, а в 10,7% случаев ответ был отмечен после 8-10 недель, достигая плато после 4-5 месяцев [382]. «Быстрые ответчики» отмечают эффект в течение 4-6 недель, а «медленные ответчики» – от 12 до 16 недель лечения. При этом у «быстрых ответчиков» эффект может появиться на 1-й неделе, а у «медленных» – после 24 недель [194]. В ретроспективном анализе пациентов, Metz M et al. полный ответ был зарегистрирован у 57% пациентов в течение 1 недели, а у 86% пациентов в течение 4 недель [245].

Медиана скорости наступления эффекта (в неделях) у пациентов, которые сделали 3 и более инъекций (75 человек) – 1 неделя. Среднее значение скорости наступления эффекта – 2.42 недели, что соответствует литературным данным.

Влияние омализумаба на ХиндК: у 22 (25%) пациентов с ХСК/ХИК выявлена сопутствующая ХиндК. У 11 пациентов дермографическая, у 3 – холодовая, у 3 – холинергическая, у 3 – замедленная от давления, у 2 – солнечная. На фоне терапии Омализумабом у пациентов отмечено улучшение состояния по ХиндК у 10 из 11 пациентов с дермографической крапивницей, у всех 3 с холодовой, у 2 из 3 с холинергической, у 2 из 3 с замедленной от давления, у 1 из 2 с солнечной. При этом у 17 пациентов полный ответ на омализумаб в отношении ХиндК. У большинства пациентов с ХСК и ХиндК, ремиссия между последней дозой Омализумаба и появлением симптомов сохранялась от 4 до 8 недель. С другой стороны, один пациент с ХСК и сопутствующей крапивницей от давления был бессимптомным 4 месяца, а два других пациента с ХСК – 7 месяцев. Еще два пациента с ХСК и дермографической и пациент с ХСК и солнечной крапивницей были асимптомными 4-16 месяцев. По данным Maurer M и соавт. [253] наиболее убедительные данные об эффективности Омализумаба получены для симптоматического дермографизма, холодовой, солнечной крапивницы, что подтверждается нашими данными и позволяет надеяться на легальное применение Омализумаба при индуцированной крапивнице. Т.о., можно отметить

дополнительный эффект омализумаба на сопутствующую ХиндК у пациентов с ХСК/ХИК.

Омализумаб и беременность. Три пациентки получили Омализумаб в дозе 300 мг в первом триместре беременности. Одна пациентка получала Омализумаб на протяжении всей беременности. Ни у одной пациентки не отмечено осложнений в течение беременности и в родах. Негативного влияния на плод не обнаружено. В работе J.Namazy и соавт. [270] проведен анализ 169 беременностей женщин с известными исходами, получившими Омализумаб в первом триместре, явного увеличения распространенности аномалий не наблюдалось. Cuervo-Pardo и соавт. описывают истории четырех женщин в возрасте от 25 до 28 лет, получавших Омализумаб в течение беременности, не имевших осложнений в беременности, родах и патологии плода [115]. Наши данные совпадают с имеющимися Т.о., появились клинические данные о применении Омализумаба у беременных женщин.

У четверых пациентов проведен повторный курс Омализумаба, у двух – с хорошим эффектом, у двух- с меньшим эффектом. Дозы Омализумаба и режим дозирования – те же.

Из нежелательных явлений у одного пациента отмечено кратковременное покалывание в месте введения препарата.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический случай № 1. Пациентка С, 1969 г.р., домохозяйка, обратилась 13.10.2013 г. с жалобами на зудящие волдыри, сохраняющиеся до 10 часов. Первый эпизод КР в ноябре 2012 на фоне стрессовой ситуации. Нерегулярно принимала H1-антигистаминные препараты первого и второго поколений. Эффективность препаратов неполная – отмечает снижение кожного зуда. С апреля 2013 отмечает постоянное течение крапивницы. Прием H1-антигистаминных средств второго поколения в стандартных и увеличенных до 4-кратной дозах неэффективен. При выраженном обострении крапивницы вводила ГКС, в том числе пролонгированные с хорошим кратковременным эффектом. Факторы, вызывающие обострение крапивницы неизвестны. В анамнезе удаление фибroadеномы молочной железы в 2000 году, в 2013 году – оперативное лечение кисты копчика. Проведено обследование: развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови, Т3 свободный, Т4 свободный; анализ мочи, дифференциальное выявление антител к антигенам гельминтов. Отклонений от референсных значений не отмечено. Специфические IgE антитела к пыльцевым, бытовым, эпидермальным, плесневым, пищевым аллергенам не выявлены; кожные тесты с неинфекционными аллергенами отрицательные; тест с аутосывороткой положительный. Физикальное обследование и изучение анамнеза не выявило клинически значимого заболевания или состояния, которое могло бы влиять на поддержание обострения хронической крапивницы. Физические факторы, провоцирующие обострение индуцируемой крапивницы отсутствовали, ангиоотеки отсутствовали. Таким образом, у больной наблюдалась хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница, т.е. крапивница без выявленной причины. Положительная проба с аутосывороткой указывала на возможное длительное течение заболевания и, в данном случае, ассоциирована с тяжестью заболевания [255]. Лечение, проводившееся пациентке, соответствовало рекомендациям по этапному ведению хронической крапивницы [353]. К

сожалению, контроля крапивницы не было, поэтому перед лечащим врачом встала проблема выбора терапии. К моменту принятия решения омализумаб был уже зарегистрирован по расширенным показаниям в России. Пациентка полностью соответствовала критериям назначения Омализумаба. В этот период активность крапивницы (UAS 7) соответствовала 24-42 баллам за 1,5 месяца. Первое введение 300 мг проведено 20.10.2014. В течение первых дней после введения Омализумаба высыпания, кожный зуд прекратились. С октября 2014 по апрель 2015 пациентка получала ежемесячно по 300 мг Омализумаба, оставалась в удовлетворительном состоянии без обострения крапивницы. С апреля по октябрь 2015 интервал между введениями Омализумаба увеличен до 7-11 недель при сохраненной дозе 300 мг, состояние оставалось удовлетворительным. После увеличения интервала до 12 недель у пациентки отмечено обострение крапивницы (по шкале UAS 7 соответствовал 10-12 баллов). С 11.01.2016 по настоящее время интервал между введениями омализумаба составляет 9 недель. Доза препарата постоянная – 300 мг. В данном случае удалось увеличить интервал между введениями Омализумаба, отмечена эффективность повторного введения препарата на фоне обострения крапивницы. Сама пациентка оценивает эффективность Омализумаба весьма эмоционально: «До начала лечения одолевали постоянные панические мысли: никто ничего не может сделать, нет эффективных лекарств, нет никакой перспективы нормальной жизни...», после начала лечения мысли изменились: «есть ЛЕКАРСТВО, есть уверенность...».

Клинический случай № 2. Пациентка П. 58 лет, врач, больна 5 лет. Считает себя больной с 12-летнего возраста, когда впервые в жизни появились уртикарные высыпания. Это был кратковременный эпизод заболевания. Повторное обострение в 17 и 35 лет, применение антигистаминных препаратов, кальция глюконата с эффектом. Настоящее обострение в 56 лет без видимой причины. Крапивница сочетается с ангиоотеками мягких тканей. В течение 4 месяцев принимала антигистаминные препараты в стандартной дозе, монтелукаст, плазмаферез без эффекта, ГКС с эффективной дозой 30 -15 мг сутки. В результате

обследования у пациентки выявлена сенсibilизация к аллергенам коровьего молока, яду осы. Ужалений с клиническими проявлениями инсектной аллергии не было. Диета с исключением молока и молочных продуктов без эффекта. Клинически значимой сопутствующей патологии нет. После обращения в Институт иммунологии пациентка была обследована: развернутый клинический анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, мочеви́на, креатинин, ГГТП, АСТ, АЛТ, глюкоза крови, общий и прямой билирубин, сывороточное железо, СРБ, HBsAg, HCV, р-я Вассермана, АТ к ВИЧ, анализ мочи общий, Ig A, M, G. Отклонений от референсных значений не выявлено. Специфические IgE к коровьему молоку 0 класс, к яду осы обыкновенной – 3 класс реакции. Общий IgE 164 МЕ/мл (норма 15-130 МЕ/мл). Внутрикожный тест с аутосывороткой положительный. Клинический диагноз: хроническая спонтанная крапивница и ангиоотеки, обострение. Учитывая неэффективность H1-антигистаминных препаратов в стандартной и увеличенной дозе, пациентке показано проведение терапии Омализумабом. Первое введение 150 мг Омализумаба проведено 18.11.2014 г. Активность крапивницы (UAS 7) до введения препарата 30-35 баллов. После введения 150 мг Омализумаба активность крапивницы не снизилась. С декабря 2014 по апрель.2015 пациентка получала ежемесячно 300 мг Омализумаба. После первого введения 300 мг омализумаба активность крапивницы снизилась до 0 (по UAS 7). С мая 2015 года по настоящее время пациентка получает 150 мг омализумаба с хорошим эффектом. Интервал между введениями Омализумаба составляет от 8 до 11 недель. Переносимость препарата хорошая. Отношение пациентки к проводимой терапии следующее: «До ксолара беспокоили сильный зуд, отеки, высыпания, приходилось постоянно лечиться (гормональные средства, антигистаминные), постоянно соблюдала очень ограниченную диету, не могла одевать облегающую одежду, надоедала окружающим своими жалобами на крапивницу. После начала лечения Омализумабом нет необходимости в постоянном лечении!!! Можно одеть

красивую одежду, можно есть, что хочу. Перестала жаловаться. Стала спокойнее, вернулся нормальный сон...».

Клинический случай № 3. Пациентка Я., 1987г.р. Диагноз: хроническая идиопатическая аутореактивная крапивница, ангиоотеки, обострение. Хроническая индуцированная крапивница (дермографическая), обострение. Анамнез: первый кратковременный эпизод КР в 9 лет. Настоящее обострение КР – в течение 6-и лет (после родов). Н1-АГ первого и второго поколений в стандартной дозе без эффекта. Госпитализирована в клинику Института иммунологии в июне 2011г. в связи с тяжелым течением крапивницы и неэффективностью проводимой терапии. При поступлении жалобы на генерализованные зудящие волдырные элементы, отеки мягких тканей спонтанные и в местах расчесывания кожи. Проведено стандартное и расширенное обследование: в клиническом анализе крови лейкоцитоз до $22,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 3,69 мг/дл (0-0,75). Биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, ГГТП, АЛТ, АСТ, амилаза, общий билирубин, прямой билирубин, глюкоза, железо, СРБ), электрофорез белков сыворотки крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ревмопробы (выполнены в Институте ревматологии РАМН): антитела к dsDNA, АНФ-Нер-2, криоглобулины отр., рANCA, сANCA, общий IgE: 61 МЕ/мл (норма 15-130) – без отклонений от референсных значений. Провокационный тест с дермографометром положительный. Проведенная терапия: Н1-АГ в стандартной дозе, Н2-АГ (фамотидин), ϵ -аминокапроновая кислота, антибактериальная терапия (цефтриаксон 1г 5 дней), габриглобин 15 г в/в, дексаметазон в/в (общая доза 8 мг), Метипред 12 мг в сутки, тонзиллэктомия. В результате лечения полный контроль над крапивницей не достигнут. Следующим шагом было назначение циклоспорина А (сандиммун неорал) 175 мг (3,5 мг/кг) в сутки. Высыпания прекратились на следующий день после первого приема циклоспорина А. Проводился регулярный контроль лабораторных показателей: клинического анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи). В мае 2013 года удалось отменить циклоспорин А, через 1 месяц

вновь обострение крапивницы, возобновила прием 150 мг, но ремиссии не было, увеличила дозу до 175 мг с хорошим эффектом. С этого времени прием циклоспорина А не прекращается. Двенадцатого июля 2014 года пациентке введено 300 мг Омализумаба. В этот период активность крапивницы оценена в 25 баллов по шкале активности крапивницы (VAS 7). Высыпаний не было уже на вторые сутки, циклоспорин отменен на 2-й неделе после 1 введения, после 3-й инъекции отмечено кратковременное обострение крапивницы (VAS 21 балл) 2 дня, далее 1-2 балла до 5-ого введения, далее UAS7 0-3 балла, Отмечен эффект по дермографической крапивнице. Пациентка получает Омализумаб 4 года. Первые два раза вводили по 300 мг, далее – по 150 с интервалом в 4 недели. С февраля 2017 года получает Омализумаб по 300 мг в системе государственного обеспечения. UAS7 – 0. Пациентка продолжает лечение по настоящее время. Попытки отмены приводят к обострению ХСК через 5 недель после введения очередной дозы. Нежелательных явлений не отмечено.

Клинический случай № 4. Пациентка Ш., 1991 г.р. Больна с 2005 года (14лет), течение рецидивирующее, с февраля 2015 года персистирующее течение. С февраля по декабрь 2015 г. H1-антигистаминные регулярно в стандартной и увеличенной до 2-кратной дозах – улучшение, но ремиссия не достигнута. Пациентка самостоятельно и по назначению врачей вводит ГКС. Проведено обследование, включавшее: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи, серологические исследования (инфекции), ЭГДС, СРБ, ревмапробы, дифференциальное выявление антител к антигенам гельминтов, кожные тесты с неинфекционными аллергенами. Все результаты отрицательные. Тест с аутосывороткой положительный. Перед началом терапии Омализумабом UAS 7 32 балла (без ГКС), начальная доза Омализумаба 150 мг. Отметила снижение активности крапивницы (UAS 7 14-28 баллов), полный эффект (UAS 7 0) после третьего введения 300 мг. Беременность наступила на фоне лечения Омализумабом, которой получала весь период беременности без перерывов и

изменения интервалов и дозы. Роды срочные, самостоятельные, ребенок 8 баллов по шкале Апгар. Осложнений беременности, в родах не было, ребенок здоров.

Обсуждение: данные клинические случаи иллюстрируют эффективное лечение омализумабом пациентов с ХСК [245, 315]. Первый случай демонстрирует быстрый полный эффект терапии омализумабом и возможность увеличения интервала между введениями препарата. Во втором случае мы наблюдали дозозависимую эффективность препарата. Мы решили начать лечение с дозы 150 мг, в то время как рекомендуется начинать с дозы 300 мг, эффективность которой доказана в клинических исследованиях и указана в инструкции к препарату [254]. Необходимо помнить, что принципы выбора дозы для пациентов с ХСК иные, нежели для пациентов с бронхиальной астмой. В случае лечения пациентов хронической крапивницей доза препарата не рассчитывается по весу и уровню общего IgE. У больных хронической крапивницей омализумаб «работает» как в случаях с повышенным, так и с нормальными уровнями общего IgE. Кроме того, необходимо помнить, что нет данных о рекомендуемой продолжительности лечения. В начале лечения рекомендуется введение препарата каждые 4 недели в течение не менее 5 месяцев. Полный или достаточный эффект служит основанием для уменьшения дозы или увеличения интервала между введениями омализумаба [245]. В обоих случаях удалось увеличить интервал между введениями препарата: в первом случае до 7 недель, во втором до 11 недель, а во втором случае по достижении эффекта удалось снизить дозу Омализумаба до 150 мг. В третьем случае не удалось увеличить интервал и снизить дозу без снижения эффекта и прекратить лечение Омализумабом. В настоящее время не существует регламентированной схемы длительной терапии Омализумабом пациентов с хронической крапивницей. Препарат показал высокую эффективность и безопасность в лечении хронической спонтанной крапивницы и требуются многочисленные клинические наблюдения и исследования биомаркеров эффективности препарата, определения наступившей ремиссии крапивницы. Четвертый случай продемонстрировал возможность

применения колара во время беременности у пациентки с тяжелым течением крапивницы, требовавшим постоянного применения ГКС [115, 132, 270].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая крапивница не является социально-значимым, жизнеугрожающим или инвалидизирующим заболеванием, но ее распространенность, существенное негативное влияние на качество жизни превращают человека в пациента, как правило, в самом активном периоде жизни. До эры генно-инженерных биологических препаратов пациенты с тяжелой формой заболевания были обречены на частые госпитализации, более или менее длительное лечение глюкокортикостероидами, лекарственными средствами с низким уровнем доказательности. Расширение знаний о патогенезе заболевания, определение тех или иных звеньев патогенеза у конкретного пациента, применение высокодоказательной иммунобиологической терапии привело к тому, что пациенты возвращаются к нормальной жизни, а врачи получают удовлетворение от своей работы.

ВЫВОДЫ

1. Сформировано понятие «Фенотип тяжелой крапивницы». К характеристикам фенотипа относятся отсутствие ответа на H1 антигистаминные препараты ($p < 0.001$), потребность в системных ГКС ($p = 0,006$), сопутствующая индуцированная крапивница ($p = 0,015$), сопутствующий ХАИТ ($p = 0,006$), более частое выявление лейкоцитоза ($p = 0.016$), симптомы неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго ($p = 0,001$), антиген *H.pylori* ($0,001$).

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

3. При анализе распределения специфичностей HLA-DRB1 установлено превышение встречаемости специфичностей HLA-DRB1*04 ($RR = 1.395$ $p < 0.001$) и HLA-DRB1*14 ($RR = 1.421$ $p = 0.011$) у пациентов с ХСК. У пациентов ХСК ассоциирована с RTPN22 1858T (rs2476601) генотипом ($p = 0,048$). Частота аллеля T полиморфизма C1858T (rs2476601) у пациентов с ХСК встречается достоверно чаще ($p = 0.027$) г.

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо выделять тяжелую форму ХСК на основании неэффективности антигистаминных препаратов, потребности в глюкокортикостероидной терапии, сопутствующей индуцированной крапивницы, наличия симптомов неспецифического воспаления, уртикарного васкулита, ливедо и витилиго, лейкоцитоза, выявления антигена *H.pylori*.

2. Показано исследование базального уровня общего IgE пациентам, подлежащих терапии Омализумабом. Базальный уровень общего IgE может рассматриваться как прогностический маркер ответа на Омализумаб и скорости его наступления.

3. Предлагается составление индивидуальных схем ГИБТ у пациентов ХСК на основании оценки клинического ответа на терапию омализумабом каждые 3 месяца (снижение дозы, увеличение интервала между инъекциями или того и другого одновременно). Эти схемы позволяют ввести гибкое дозирование препарата в разных диапазонах интервалов между введениями омализумаба.

Предлагается дозу Омализумаба в течение начального курса терапии - 300 мг п/к 1 раз в 4 недели 6 месяцев. Через 3 месяца от начала терапии необходимо провести оценку состояния пациента (UAS7, контроль дополнительной терапии). У «быстрых полных ответчиков» возможно снижение и отмена H1-АГ препаратов второго поколения. У тех, кто принимал ГКС до начала терапии Омализумабом, предпринимается попытка снижения и отмены ГКС. Для «быстрых неполных ответчиков», предполагаемых «поздних» ответчиков и «неответчиков» сохраняется повышенная доза H1-АГ второго поколения, предпринимается попытка снижения дозы и отмены ГКС для тех, кто принимал ГКС до начала терапии Омализумабом; при тяжелых обострениях КР рекомендуется проводить короткие курсы ГКС. Если симптомы непереносимы или для купирования обострения требуются большие дозы ГКС, перевести пациента на 4 линию

терапии. Этим пациентам необходимо дообследовать по расширенной схеме с включением биопсии кожи для исключения васкулита кожи.

Через 6 месяцев терапии Омализумабом проводится повторная оценка состояния (UAS7, контроль дополнительной терапии). Для «полных ответчиков», не принимающих дополнительную терапию, рекомендуется увеличение интервала до появления высыпаний, или уменьшение дозы до 150 мг или то и другое. Установление длительности интервала проводится эмпирически. Появление первых симптомов крапивницы является сигналом к продолжению терапии. Отсутствие высыпаний в течение 6 месяцев может считаться ремиссией КР. В случае невозможности проведения новой схемы, рекомендуется возврат к первоначальной схеме и продолжение лечения еще 6 месяцев. Для «неполных ответчиков» предлагается продолжить терапию Омализумабом и прием H1-АГ препаратов в увеличенной дозе. Для «неответчиков» предлагается переход на 4 этап терапии. Далее каждые 3-6 месяцев контроль состояния по аналогичной схеме. Длительность терапии Омализумабом не определена (см. Приложение А).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНА (ANA) – антинуклеарные антитела

АНФ – антинуклеарный фактор

АО – ангиоотек

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСЛ-О – антистрептолизин-О

АТ – антитела

БА – бронхиальная астма

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГВР – группа высокого риска

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ГМ-КСФ – гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГНР – группа низкого риска

ГПР – группа промежуточного риска

ДИ – доверительный интервал

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеарная кислота

ДТЗ – диффузный токсический зоб

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ЛТ – лейкотриены

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОАК – общеклинический анализ крови

ОМС – обязательное медицинское страхование

ОНП – Однонуклеотидный полиморфизм

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

пШ – первичный синдром Шегрена

ПТК – протеинтирозинкиназа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААКИ - Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов

РФ – ревматоидный фактор

СД1 – сахарный диабет I типа

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТРО – тиреоидная пероксидаза

ТГ – тиреоглобулин

ТК – тучная клетка

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФО – ультрафиолетовое облучение

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ХиндК – хроническая индуцированная крапивница

ХК – Хроническая крапивница

ХСК– хроническая спонтанная /идиопатическая крапивница

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

AAS – The Angioedema Activity Score, Балл активности ангиоотеков

ALOX5 (Arachidonate 5-lipoxygenase) – арахидонат 5-липоксигеназа

ALOX5AP (arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein) – арахидонат 5-липоксигеназа-активирующий протеин

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ACE – (angiotensin I converting enzyme (peptidyl-dipeptidase A)

ASSURE-CSU - первое международное наблюдательное исследование по оценке бремени ХСЖ, не контролируемой на стандартной терапии

C X C R 3/CC R 3 (chemokine receptor type 3) – хемокиновый рецептор семейства C X C R

CRTH2 – молекула, гомологичная рецептору к хемоаттрактантам

CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4, поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов

DARPs – сконструированный белок с анкириновым повтором

DRB1 - структурная единица системы HLA II класса

dsDNA – двуспиральная ДНК

FCER1A (high affinity immunoglobulin epsilon receptor gamma-subunit) –

FcεRI – высокоаффинным рецептором для Fc-области иммуноглобулина E (IgE)

FcεRII – это мембранный гликопротеин, являющийся низкоаффинным рецептором для IgE.

FEV1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

FOX P3 – член семейства FOX-белков, транскрипционный фактор развития и функционирования регуляторных Т-клеток

HLA (Human Leucocyte Antigens) – антигены лейкоцитов человека

H1-АГ препараты – H1-антигистаминные препараты

IgE – иммуноглобулин E

IL-25 – интерлейкин – 25

IL-33 – интерлейкин -33

IL-4 – интерлейкин - 4

IL-5 – интерлейкин – 5

ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) – тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах

ITIMS – (Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) – иммунорецепторный тирозинсодержащий ингибирующий мотив

MBP (Major Basic Protein) - основной белок эозинофилов

mm – маркер-маркер

mn – маркер-немаркер

MrgX2 – Mas-related gene X2

MTHFR (Methylenetetrahydrofolate Reductase) – метилентетрагидрофолат редуктаза

NFAT – ядерный фактор активации Т-клеток

nn – немаркер-немаркер

PGD2 – простагландин D2

PI3K – фосфоинозитид-3 киназный путь

PLC – фосфолипаза C

PON1 – параоксаназа 1 (paraoxonase 1)

Protein tyrosine phosphatase-22) – протеин тирозин фосфатаза – 22

PTPN22 – нерецепторный тип 22 протеинтирозинфосфатазы

PTPN22 (PTPN22 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (lymphoid)

PTPs – протеинтирозинфосфатазы

QoL – index – Qquality-of-life index, Индекс качества жизни

RR – относительный риск

SEA – стафилококковый энтеротоксин А

SEA – стафилококковый энтеротоксин А

SH 2 домен – участок, гомологичный участкам Src-белка (Src homology)

SHIP-1 – инозитол фосфатазы, содержащие ген гомологии Src homology 2

SIRP – сигнальные регуляторные протеины

SNP – Однонуклеотидный полиморфизм

Src-белок – тирозинкиназа нерецепторного типа

ssDNA – односпиральная ДНК

SYK – тирозинкиназа селезенки

Th2 – Т-хелперы 2 типа

TNF-alpha – Фактор некроза опухоли-альфа

TSLP – тимический стромальный лимфопоэтин

TSST-1 – токсин синдрома токсического шока 1

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

VAS – визуальная аналоговая шкала

ангиотензинпревращающий фермент.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопян А.В., Алексеев Л.П., Хаитов Р.М. Иммунологические и иммуногенетические аспекты периодической болезни. Иммунология, 1998, №1, с.4-6.
2. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Трофимов Д.Ю., Хаитов Р.М. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету. Сахарный диабет, 1998, №1, с 15.
3. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Абрамов Д.Д. Иммуногенетика сахарного диабета 1 типа – от фундаментальных исследований к клинике // Вестник РАМН. 2012. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogenetika-saharnogo-diabeta-1-tipa-ot-fundamentalnyh-issledovaniy-k-klinike> (дата обращения: 04.02.2021). Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature. 2007;447(7145):661-678. doi:10.1038/nature05911.
4. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации/ под ред. Р.М. Хаитова, Н. И. Ильиной». М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2019.-352 с. – (Серия «Клинические рекомендации»).
5. Астафьева Н.Г., Шамгунова Б.А., Кобзев Д.Ю., Михайлова И.Э. Ассоциативные связи между атопией, генами комплекса HLA и другими генами. Российский аллергологический журнал. 2019, том 19, №3, стр.5-25.
6. Аутоиммунные нарушения при хронической крапивнице. обоснование новых терапевтических подходов / И.В. Данилычева, О.Л. Купавцева, С.М. Иванова, А.И. Сперанский /Российский аллергологический журнал – 2005. –№ 1. – С. 19.
7. Болдырева М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. «Функциональный» генотип, гипотеза преимущества «функциональной» гетерозиготности

аллергология и иммунология Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва, 2007 г.

8. Болдырева М.Н., Алексеев Л.П. HLA и естественный отбор. Гипотеза «преимущества функциональной гетерозиготности». Иммунология. 2006, № 3, т. 27, с. 172-176.

9. Болдырева М.Н., Хайтов Р.М., Дедов И.И., Богатова О.В., Гуськова И.А., Янкевич Т.Э., Зилов А.В., Оськина И.В., Евсеева И.В., Ганичева Л.Л., Кашенин М.Н., Алексеев Л.П. Новый взгляд на механизм HLA-ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа. Теоретические и прикладные аспекты. Иммунология, 2005, 26(6), 324-9.

10. Борзова Е.Ю. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице. М. 2013.

11. Ваганова О.А., Ефремова Т.А., Миронов А.Н., Меркулов В.А., Сакаева И.В. Направления совершенствования лекарственных препаратов моноклональных антител. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014, № 1, с. 32-39.

12. Генетика иммунозависимых заболеваний, роль однонуклеотидных полиморфизмов в формировании иммунного статуса человека / К. В. Уткин, Д.Д. Абрамов, М. Н. Болдырева, Л. П. Алексеев // Физиология и патология иммунной системы. – 2011. – Т. 15. – № 6. – С. 13-19. – EDN SINBXL.

13. Груздева М.С., Данилычева И.В., Болдырева М.Н., Сперанский А.И., Иванова С.М. Распределение специфичностей гена DRB1 у больных хронической идиопатической крапивницей с признаками аутоиммунной патологии. Российский аллергологический журнал. 2007, № 4, стр. 21-26.

14. Груздева, М. С. Распределение специфичностей гена DRB1 у больных хронической идиопатической крапивницей: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Груздева Мария Сергеевна. – Москва, 2007. – 22 с.

15. Д.Д. Абрамов, И.И. Дедов, Д.Ю. Трофимов, М.Н. Болдырева, Т.Л. Кураева, Л.П. Алексеев. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) в русской популяции у больных сахарным диабетом 1 типа и здоровых доноров. Сахарный диабет, № 3, 2007, стр. 2-3.
16. Дезлоратадин – повышенные дозы в лечении холодовой крапивницы: теория и практика. / И.В. Данилычева // Клиническая дерматология и венерология – 2009. – Т. 7. – № 1. –С. 58-63.
17. Диагностическое значение внутрикожного теста с аутологичной сывороткой у больных с обострением хронической идиопатической крапивницы. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Российский аллергологический журнал. 2012. № 5. С. 26-30.
18. Доказательное лечение рефрактерной формы хронической крапивницы / И. В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 63-69.
19. Е.Ю. Борзова, С.О. Салугина. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы. «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология» №1 (7).
20. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2019. №4 (43). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vklad-genov-glavnogo-kompleksa-gistosovmestivosti-klassa-ii-v-predraspolozhennost-k-autoimmunnym-zabolevaniyam> (дата обращения: 03.01.2021).
21. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Инструкция по применению набора реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с метаболизмом клопидогрела, методом ПЦР в режиме реального времени ФармакоГенетика Клопидогрел Регистрационное удостоверение №РЗН 2020/9678 от 21 февраля 2020 года.

22. Кестин 20 в лечении хронической крапивницы/ И.В. Данилычева, Н.И. Ильина // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2007 – № 3. – С. 12-15.
23. Крапивница – не приговор. Клинические случаи в реальной практике / И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко, Н.Г. Бондаренко // Российский аллергологический журнал – 2016. – № 2. – С. 23-26.
24. Крапивница: есть ли проблема? / И.В. Данилычева // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология – 2012. – № 2. С. 42.
25. Лечение крапивницы off-label / И.В. Данилычева, И.О. Печерей // Российский аллергологический журнал – 2012. – № 6. – С. 15-23.
26. Ляпин С.В., Тотолян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение. Медицинская иммунология. 2001, т3, №1, с. 35-50.
27. Методы диагностики аутоиммунной хронической крапивницы / А.А. Покровский, Я.Ю. Киселева, М.Н. Болдырева, И.В. Данилычева [и др.] // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: Сборник научных трудов / Под редакцией В.Н. Зеленкова. – Москва: Российская академия естественных наук – 2013. – С. 200-210.
28. Минздрав Российской Федерации. Казанский государственный медицинский университет. Кафедра эпидемиологии. «Эпидемический паротит. Эпидемиология и профилактика». Методические разработки к практическим занятиям для студентов заочного отделения по специальности 040600 – Сестринское дело, квалификация «Менеджмент». МВСО. Казань 2002.
29. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenotipy-bronhialnoy-astmy-i-vybor-terapii-1> (дата обращения: 30.05.2021).
30. Омализумаб в лечении пациентов с хронической крапивницей / И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева., Е.С. Феденко, А.Е. Шульженко // Эффективная фармакотерапия – 2015. – № 45. – С. 6-10.

31. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией / Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.В. Данилычева, Е.А. Фролов // Российский Аллергологический Журнал. – 2021. – Т. 18. – №4. –С. 140-148– doi: 10.36691/RJA1488.
32. Осокина И. В., Болдырева М.Н., Манчук В.Т., Гуськова И.А., Богатова О.В., Грудакова Е.Г., Кабдулова Д.О., Алексеев Л.П. Ассоциация полиморфных аллелей генов HLA класса II с болезнью Грейвса в тувинской популяции // КЭТ. 2013. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-polimorfnyh-alleleev-genov-hla-klassa-ii-s-boleznyu-greyvsa-v-tuvinskoy-populyatsii>.
33. Отечественный опыт лечения омализумабом пациентов с хронической крапивницей / И.В. Данилычева, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал – 2015. – № 3. –С. 13.
34. Оценка эффективности антигистаминной терапии у больных хронической идиопатической крапивницей / Р.Н. Голубчикова, И.В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 13-18. – EDN OXXMWP.
35. Потехин О.Е., Малышев В.С. Современное состояние иммунологической диагностики аутоиммунных заболеваний. Иммунология, аллергология, инфектология. 2000, №1 с. 44-49.
36. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., МедиаСфера, 2006: 157-159.
37. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., МедиаСфера, 2006: 83-91.
38. Ретроспективный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей. / Р.Н. Голубчикова, И.В. Данилычева, О.Ю. Реброва // Российский аллергологический журнал – 2011. – № 4. – С. 23-33.

39. Сехифенадин (гистафен) в лечении хронической идиопатической крапивницы. есть ли плюсы? /И.В. Данилычева //Российский аллергологический журнал – 2008. – № 4. – С. 66-73.
40. Сибгатулина Н.А. Клинико-иммунологические особенности хронической рецидивирующей крапивницы и методы ее диагностики. Автореф. канд. мед. наук. М., 2003, с. 27.
41. Система поддержки принятия врачебных решений. Аллергология-иммунология/ Д.С. Фомина, В.А. Ревякина, И.В. Данилычева, А.А. Юдин, И.П. Белоглазова, Т.С. Круглова, Е.Н. Бобрикова, К.Ю. Мороз, О.С. Ковалевская, Е.Ю. Борзова, Н.Ю. Кравченко //Клинические протоколы лечения / Москва – 2021.
42. Тяжелая крапивница / И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко // Российский аллергологический журнал – 2017. –Т. 14. –№ 3. –С. 64-75.
43. Уртикарный васкулит /И.В. Данилычева // Доктор.Ру – 2009. – № 2 (46). – С. 67-72.
44. Уртикарный васкулит. От диагностики к лечению / И.В. Данилычева, Е.Ю. Борзова, Н.И. Ильина //Российский аллергологический журнал – 2012. – Т. 5. – № 1. – С. 71.
45. Установление «функционального» HLA-DRB1 генотипа – способ прогнозирования риска развития СД1 / М.Н. Болдырева, С.А. Прокофьев, Л.П. Алексеев, И.И. Дедов // Уральский медицинский журнал. – 2011. – № 3(81). – С. 74-77. – EDN OFYAAV.
46. Уткин К.В., Кофиади И.А., Алексеев Л.П. и др. Однонуклеотидные полиморфизмы как маркеры индивидуальной реакции на хроническое радиационное воздействие Ядерная и радиационная безопасность № 4(62)-2011, р. 44–50.
47. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы / И.В. Данилычева, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, Е.С. Феденко, А.Е. Шульженко //Российский аллергологический журнал – 2016. – № 1. –С. 38-46.

48. Хаитов Р.М., Алексеев Л. П. Система HLA и регуляция иммунного ответа. Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2000, №8, с. 7-16.
49. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма. Физиология и патология иммунной системы. 2004, №9, с. 3-14.
50. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Трофимов Д.Ю. Иммуногеномика и иммунодиагностика человека. Москва. Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2017
51. Хроническая идиопатическая крапивница. Некоторые аспекты диагностики аутоиммунных нарушений /М.С. Груздева, И.В. Данилычева, М.Н. Болдырева //Российский аллергологический журнал – 2006. – № 6. – С. 36
52. Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт usage-центров – практическим врачам / Н.И. Ильина, И.В. Данилычева, И.В. Дорофеева, О.Г. Елисютина, О.М.Курбачева, Е.А. Латышева, Л.С. Литвин, И.А. Манто, Е.В. Назарова, К.С. Павлова, А.С. Примак, Е.С. Феденко, Р.В. Щубелко // Российский аллергологический журнал. – 2021. –Т. 18. – № 1. – С. 79-96.
53. Хроническая крапивница. Клинический разбор. / И.В. Данилычева // Российский аллергологический журнал – 2007. –№ 6. –С. 15-21.
54. Хроническая спонтанная крапивница или уртикарный васкулит? / И.В. Дорофеева, И.В. Данилычева, А.Е. Шульженко // Российский Аллергологический Журнал – 2021. – Т. 18. – №4. – С. 149-155.
55. Этиология хронической крапивницы /Р.Н. Голубчикова, И.В. Данилычева //Российский аллергологический журнал – 2009. – № 6. – С. 12-17.
56. Ю. Максимова, Е. Свечникова, В. Максимов, и С. Лыкова, Полиморфизм 49 A/G гена CTLA4 и атопический дерматит, КМКВ, вып. 1, май 2015.
57. A. Eggel, G. Baravalle, G. Hobi et al., «Accelerated dissociation of IgE-FcepsilonRI complexes by disruptive inhibitors actively desensitizes allergic effector cells», The Journal of Allergy and Clinical Immunology, vol. 133, no. 6, pp. 1709–1719.e8, 2014.

58. A. Kasperska-Zajac, J Jarzab, A Żerdzińska, K Bąk and A Grzanka. Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2016, Vol. 29(2) 320–328 DOI: 10.1177/0394632015623795.
59. A.P. Kaplan, A.M. Giménez-Arnau and S.S. Saini. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. Volume 72, Issue 4, April 2017, Pages: 519–533.
60. Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2010; 20(3): 158-61.
61. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, Aysal F, Oflazer P, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G. Association of HLA-DRB1*14, -DRB1*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol*. 2013 Dec;74(12):1633-5. doi: 10.1016/j.humimm.2013.08.271. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23993985.
62. Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, Metz M, Martus P, Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS ONE* 2011;6:e14794.
63. Aoki T, Hirota T, Tamari M, et al. An association between asthma and TNF-308G/A polymorphism: meta-analysis. *J Hum Genet*. 2006; 51(8):677-685. doi:10.1007/s10038-006-0007-3.
64. Appenzeller U, Meyer C, Menz G, Blaser K, Cramer R. IgE-mediated reactions to autoantigens in allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. (1999) 118:193–6. doi: 10.1159/000024064.
65. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003; 349(16):1526. Rose NR, Predictors of autoimmune disease: autoantibodies and beyond. *Autoimmunity*. 2008; 41(6):419.
66. Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, Floch D, Groenewegen A, Maahs S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel

high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:1371–1385.

67. Asero R (2013) D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 132(4):983–986. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.037.

68. Asero R, Casalone R and Iemoli E (2014) Extraordinary response to omalizumab in a child with severe chronic urticaria. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 46: 41–42.

69. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Eosinophils in chronic urticaria: supporting or leading actors? *World Allergy Organ J* 2009; 2:213–217.

70. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, Cugno M. D-dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*, 2017; 172:40-44.

71. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al.: Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119(3): 705–10.

72. Asero R, Tedeschi A, Lorini M, et al.: Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(7): 1105–10.

73. Asero R, Tedeschi A, Marzano AV and Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis [version 1; referees: 3 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):1095 (doi: 10.12688/f1000research.11546.1).

74. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M (2006) Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol*. 117(5):1113–1117. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1343.

75. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al.: Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*. 2008; 63(2): 176–80.

76. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Coagulation cascade and fibrinolysis in patients with multiple-drug allergy syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100: 44–48.

77. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria Detection with IgG Anti-TPO and Total IgE / P Kolchir, E Kovalkova, A Chernov, I Danilycheva, K Krause, M Sauer, A Shulzhenko, D Fomina, M. Maurer // *J Allergy Clin Immunol Pract* – 2021. – Nov;9(11) –P. 4138-4146–e8. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.043. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34363991.
78. Auyeung P, Mittag D, Hodgkin PD, Harrison LC. Autoreactive T cells in chronic spontaneous urticaria target the IgE Fc receptor Ialpha subunit. *J Allergy Clin Immunol.* (2016) 138:761–8.e764. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.036).
79. B.M. Vonakis, K. Vasagar, S.P. Gibbons Jr. et al., «Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology 2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 119, no. 2, pp. 441–448, 2007.
80. Bae JS, Kim SH, Ye YM, Yoon HJ, Suh CH, Nahm DH, Park HS (2007) Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119, 449–456.
81. Bansal CJ, Bansal AS. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:56. Published 2019 Sep 11. doi:10.1186/s13223-019-0372-z.
82. Barbosa F, Freitas J, Barbosa A. Chronic idiopathic urticaria and anxiety symptoms. *J Health Psychol.* 2011;16:1038–47.
83. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP et al.(2006a) Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 2006, Vol. 15, No. 18 2813–2824 doi:10.1093/hmg/ddl223.
84. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:527–530.
85. Bedard PM, Brunet C, Pelletier G, Hebert J. Increased compound 48/80 induced local histamine release from nonlesional skin of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:1121–1125.

86. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, Ardlie KG, Huang Q, Smith AM, Spoerke JM, Conn MT, Chang M, Chang SY, Saiki RK, Catanese JJ, Leong DU, Garcia VE, McAllister LB, Jeffery DA, Lee AT, Batliwalla F, Remmers E, Criswell LA, Seldin MF, Kastner DL, Amos CI, Sninsky JJ, Gregersen PK. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004 Aug; 75(2):330-7. doi: 10.1086/422827. Epub 2004 Jun 18. PMID: 15208781; PMCID: PMC1216068.
87. Belbezier A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Efficacy of omalizumab for extracutaneous symptoms of chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol.* 2021 Feb 1;31(1):86-87. doi: 10.1684/ejd.2020.3717. PMID: 33772528.
88. Bell JI. Single nucleotide polymorphisms and disease gene mapping. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3(Suppl 3): S273-8. doi: 10.1186/ar555. Epub 2002 May 9. PMID: 12110147; PMCID: PMC3240131.
89. Bernstein J, Lang D, Khan D, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1270–7.
90. Bernstein, J.A., Kavati, A., Tharp, M.D., Ortiz, B., MacDonald, K., Denhaerynck, K., & Abraham, I.L. (2018). Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of ‘real-world’ evidence. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(4), 425-448. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1438406>.
91. Birlea SA, Laberge GS, Procopciuc LM, Fain PR, Spritz RA. CTLA4 and generalized vitiligo: two genetic association studies and a meta-analysis of published data. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;22(2):230-234. doi:10.1111/j.1755-148X.2009.00543.x.
92. Bodmer W. HLA Polimorphism: Origin and Maintenance. In: HLA 1997, Terasaki and D.Gjertson. 1998, p. 1-7.

93. Borkowski TA, Jouvin MH, Lin SY, Kinet JP. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface FcεRI. *J Immunol* 2001;167:1290–1296.
94. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, MacMurray J, Meloni GF, Lucarelli P, Pellecchia M, Eisenbarth GS, Comings D, Mustelin T. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004 Apr;36(4):337-8. doi: 10.1038/ng1323. Epub 2004 Mar 7. PMID: 15004560.
95. Bozek A, Krajewska J, Filipowska B, Polanska J, Rachowska R, Grzanka A, et al. HLA status in patients with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* (2010) 153:419–23. doi: 10.1159/000316354.
96. Bracken SJ, Abraham S and MacLeod AS (2019) Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front. Immunol.* 10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
97. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 Mar;100(3):181-8; quiz 188-90, 215. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60438-3. PMID: 18426134.
98. Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Effects of H1-antihistamine drug regimen on histamine release by nonlesional skin mast cells of patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:787–793.
99. Brzoza Z, Grzeszczak W, Trautsolt W, Moczulski D. Protein tyrosine phosphatase-22 (PTPN-22) polymorphism in the pathogenesis of chronic urticaria. *Allergy.* 2011 Oct;66(10):1392-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02651.x. Epub 2011 May 21. PMID: 21599705. Brzoza Z, Grzeszczak W, Rogala B, Trautsolt W, Moczulski D. PTPN22 polymorphism presumably plays a role in the genetic background of chronic spontaneous autoreactive urticaria. *Dermatology.* 2012;224(4):340-5. doi: 10.1159/000339332. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22722472.)
100. Bugajev V, Bambouskova M, Draberova L, Draber P (2010) What precedes the initial tyrosine phosphorylation of the high affinity IgE receptor in antigen-activated mast cell? *FEBS Lett* 584:4949–4955.

101. Buss Y.A. et al. Chronic urticaria – wich clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *JDDG*. 2007; 1:22-27.
102. Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, Macchia D, Manfredi M, D'Agata A, Fabbri P. Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced weals. *Clin Immunol*. 2005;114:284–92.
103. Carter MC, Robyn JA, Bressler PB, Walker JC, Shapiro GG, Metcalfe DD. Omalizumab for the treatment of unprovoked anaphylaxis in patients with systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1550–1551.
104. Chamow S. Fc-Fusion Proteins: A Growing. Class of Therapeutics. Available from: http://www.austropa-interconvention.at/congress/esact2011_abstract/downloads/ESACT%20Workshop%20C%20Fusion%20Proteins.pdf (cited 2014 Feb 3).
105. Champion R.H., Highet A.S. Investigation and management of chronic urticaria and angioedema. *Clin. Exp. Dermatol*. 1982; 7:291-300.
106. Chan YC, Ramadani F, Santos AF, Pillai P, Ohm-Laursen L, Harper CE et al. «Auto-anti-IgE»: naturally occurring IgG anti-IgE antibodies may inhibit allergeninduced basophil activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1394–1401.
107. Chen J, Tan Z, Li J, Xiong P. Association of HLA-DRB1, DQB1 alleles with chronic urticaria. *J Huazhong Univ Sci TechnolMed Sci*. (2005) 25:354–6 doi: 10.1007/BF02828166.
108. Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus: diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38: 405– 412.
109. Cho CB, Stutes SA, Altrich ML, Ardoin SP, Phillips G, Ogbogu PU. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:29– 33.
110. Choi JH, Lee KW, Oh HB, Lee KJ, Suh YJ, Park CS, Park HS (2004) HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in a Korean population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113, 562–564.

111. Choi JH, Park HS, Oh HB, Lee JH, Suh YJ, Park CS, Shin HD. Leukotriene - related gene polymorphisms in ASA-intolerant asthma: an association with a haplotype of 5-lipoxygenase. *Hum Genet* 2004; 114: 337-44.
112. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 129:1307–13. doi: 0.1016/j.jaci.2012.01.043.
113. Conlon NP, Edgar JD. Adherence to best practice guidelines in chronic spontaneous urticaria (CSU) improves patient outcome. *Eur J Dermatol.*, 2014, v.24, p. 385-386.
114. Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:166-74.
115. Cuervo-Pardo, Lyda B. et al. «Omalizumab use during pregnancy for CIU: a tertiary care experience». *European annals of allergy and clinical immunology* 48 4 (2016): 145-6.
116. Cugno M, Marzano AV, Tedeschi A, et al.: Expression of tissue factor by eosinophils in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 148(2): 170–4.
117. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018.
118. D.M. Lang. A critical appraisal of omalizumab as a therapeutic option for chronic refractoryurticaria/angioedema/ *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014, v. 112, p. 276-279.
119. D. Saverino, R. Brizzolara, R. Simone et al. Soluble CTLA-4 in autoimmune thyroid diseases:Relationship with clinical status and possible role in the immune response dysregulation. *Clinical Immunology* (2007) 123, 190–198 doi:10.1016/j.clim.2007.01.003.
120. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, Di Silvestre D, Ginaldi L. Sex and Gender Aspects for Patient Stratification in Allergy Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.*

2020 Feb 24;21(4):1535. doi: 10.3390/ijms21041535. PMID: 32102344; PMCID: PMC7073150.

121. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol.* 2008;144:35–9.

122. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* (2003) 120:784–8. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12146.x.

123. Djukanovic' R, Wilson SJ, Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004, p.170(6), p.583–93.

124. E. Serrano-Candelas, R. Martinez-Aranguren, A. Valero et al., «Comparable actions of omalizumab on mast cells and basophils», *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 46, no. 1, pp. 92–102, 2016.

125. E.J Carr, H.A Niederer, J.William et al., *BMC Medical Genetics* 2009, 10:121. doi:10.1186/1471-2350-10-121.

126. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al.: Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(8): 1956–63.

127. Eckman JA, Hamilton RG, Saini SS. Independent evaluation of a commercial test for «autoimmune» urticaria in normal and chronic urticaria subjects. *J Invest Dermatol* 2009;129:1584–1586.

128. Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS et al. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:889–895.

129. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study / E Kocatürk, M Al-Ahmad, K Krause, AM Gimenez-Arnau, SF Thomsen, N Conlon, A Marsland, E Savk, RF Criado, I Danilycheva, D Fomina, K Godse, M Khoshkhui, A

- Gelincik, EN Degirmentepe, S Demir, LF Ensina, A Kasperska-Zajac, M Rudenko, S Valle, I Medina, A Bauer, Z Zhao, P Staubach, L Bouillet, ÖS Küçük, C Ateş, M Maurer. // *Allergy* – 2021. – Oct;76(10) –p.3133-3144 – doi: 10.1111/all.14950–Epub 2021 Jun 12. PMID: 34022061.
130. Elias J, Boss E, Kaplan AP. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T lymphocytes, monocytes and mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(5):914–8.
131. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsone plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:481–6.
132. Ensina LF, Cusato-Ensina AP, Camelo-Nunes IC, Sole D. Omalizumab as third-line therapy for urticaria during pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):326–7.
133. Epub ahead of print., Kulthanan K, Jiamton S, ThumpimukvatanaN, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol* 2007;34:294–301
134. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy* 2018;73:705–12. [PubMed: 29083482].
135. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Omalizumab (Xolair) summary of product characteristics (SmPC); 2014. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 30 June 2017.
136. Fagiolo U, Kricek F, Ruf C, Peserico A, Amadori A, Cancian M. Effects of complement inactivation and IgG depletion on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:567–572.
137. Ferreira AC, Almeida S, Tavares M, et al. NOD2/CARD15 and TNFA, but not IL1B and IL1RN, are associated with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(4):331-339. doi:10.1097/01.mib.0000158153.71579.b4.

138. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol*. 2017; 27(5): 455-463.
139. Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G et al. Omalizumab is effective in nonautoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1300–1302.
140. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRIα (alpha-subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:672–676.
141. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al.: 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? *J Clin Invest*. 1995; 96(6): 2606–12
142. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19: 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb 01167.x. [PubMed], Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index. <http://www.bad.org.uk>. Accessed Apr 1992. https://en.wikipedia.org/wiki/Dermatology_Life_Quality_Index, Lennox RD, Leahy MJ. Validation of the Dermatology Life Quality Index as an outcome measure for urticaria-related quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004 Aug;93(2):142-6. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61466-4. PMID: 15328673. Авторские права принадлежат Finlay AY и Khan GK. Частичное или полное использование материала допускается только с разрешения автора.
143. Fiorino I, Loconte F, Rucco AS, Nico A, Vacca M, Damiani E, et al. Long-term treatment of refractory severe chronic urticaria by omalizumab: analysis of two cases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31(5): 332-334.
144. Fok JS, Kolkhir P, Church MK, Maurer M. Predictors of treatment response in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2021 Feb 4. doi: 10.1111/all.14757. Epub ahead of print. PMID: 33539587.

145. Folci M, Heffler E, Canonica GW, Furlan R, Brunetta E. Cutting Edge: Biomarkers for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Immunol Res*. 2018;2018:5615109. Published 2018 Nov 21. doi:10.1155/2018/5615109.
146. Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H, Kikukawa Y, Fujitani Y, Sasaki-Sakamoto T, et al. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):622,633.e9. 66.
147. Fusari A, Colangelo C, Bonifazi F, Antonicelli L. The autologous serum skin test in the follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergy* 2005;60:256–258.
148. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, García Abujeta JL, Gonzalo MA, Lleonart R, Martínez Cócera C, Rodríguez A, Ferrer M. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(3):214-20. PMID: 15552715.
149. Genentech Inc. Xolair: FDA Prescribing Information; 2010. http://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Accessed 30 June 2017.
150. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altrichter S, Skov PS, Falkencrone S, Brand J, Kromminga A, Hawro T, Church MK, Maurer M, Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2016), doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047.
151. Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF, Vestergaard C. Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J*. 2020 Jan 25;13(1):100097. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100097. PMID: 32021661; PMCID: PMC6994395.
152. Gibbs BF, Rathling A, Zillikens D, Huber M, Haas H. Initial Fc epsilon RI-mediated signal strength plays a key role in regulating basophil signaling and deactivation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1060–1067. PubMed: 17088130.
153. Gimborn K, Lessmann E, Kuppig S, Krystal G, Huber M. SHIP downregulates Fc ϵ R1-induced degranulation at supraoptimal IgE or antigen levels. *J Immunol*. (2005) 174:507–16. doi: 10.4049/jimmunol.174.1.507.

154. Giménez Arnau AM, Valero Santiago A, Bartra Tomás J, Jáuregui Presa I, Labrador-Horrillo M, Miquel Miquel FJ, Ortiz de Frutos J, Sastre J, Silvestre Salvador JF, Ferrer Puga M Therapeutic strategy according to the differing patient response profiles to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; Vol. 29(5) doi: 10.18176/jiaci.0323.
155. Giménez-Arnau AM, Toubi E, Marsland AM, Maurer M. Clinical management of urticaria using omalizumab: the first licensed biological therapy available for chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30 Suppl 5: 25-32.
156. Gober LMSP, Eckman JA, Saini SS. Effect of anti-IgE (Omalizumab) in Chronic Idiopathic Urticaria (CIU) patients. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S147.
157. Godse KV. Updosing of antihistamines to improve control of chronic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010 Jan-Feb;76(1):61-2. doi: 10.4103/0378-6323.58684. PMID: 20061736.
158. Gomez G, Jogie-Brahim S, Shima M, Schwartz LB. Omalizumab reverses the phenotypic and functional effects of IgE enhanced FcεRI on human skin mast cells. *J Immunol* 2007;179:1353–1361.
159. Gonzalez-Medina M, Curto-Barredo L, Labrador-Horrillo M, Gimenez-Arnau A. Omalizumab use during pregnancy for chronic spontaneous urticaria (CSU): report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e245–e6.
160. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM: Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy* 2003, 33:337-341.
161. Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al.: Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21(6): 695–704.
162. Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al.: A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br J Dermatol*. 1986; 114(5): 583–90.
163. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2003;28: 123-7.

164. Greaves M. W., Hussein S. H. Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries // *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2002; 128 (1): 1–7.
165. Greaves MW, Plummer VM, McLaughlan P, Stanworth DR: Serum and cell bound IgE in chronic urticaria. *Clin Allergy* 1974, 4:265-271.
166. Greaves MW. Chronic urticaria. *N Engl J Med.* 1995 Jun 29;332(26):1767-72. doi: 10.1056/NEJM199506293322608. Erratum in: *N Engl J Med* 1995 Oct 19;333(16):1091. PMID: 7760895.
167. Groffik A, Mitzel-Kaoukhov H, Magerl M, et al. Omalizumab: an effective and safe treatment of therapy-resistant chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* 2011, v.66(2), p. 303-5.
168. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP (1988) Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 90:213–217.
169. Guillén-Aguinaga S. et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Dermatology.* – 2016. – T. 175. – №. 6. – C. 1153-1165.
170. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:35–39. [PubMed: 17207165.
171. Haas N, Kuster W, Zuberbier T, Henz BM. Muckle-Wells syndrome: clinical and histological skin findings compatible with cold air urticaria in a large kindred. *Br J Dermatol.* 2004;151:99 – 104.
172. Hameed DM, Hassanin OM, Zuel-Fakkar NM. Association of *Blastocystis hominis* genetic subtypes with urticaria. *Parasitol Res.* 2011;108(3):553–60.
173. Har D, Patel S, Khan DA. Outcomes of using omalizumab for more than 1 year in refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115(2): 126-129.

174. Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, Fujisawa D, Sasaki-Sakamoto T, Terui T, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol.* (2013) 161 (Suppl. 2):154–8. doi: 10.1159/000350388.
175. Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, Metz M, Peveling-Oberhag A, Staubach P, Maurer M, Weller K. The Urticaria Activity Score-Validity, Reliability, and Responsiveness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug;6(4):1185-1190.e1
176. Hew M, Gillman A, Sutherland M, Wark P, Bowden J, Guo M, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma above the recommended dosing range criteria. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46(11): 1.407-1.415.
177. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599–1604.
178. Hidvegi B., Nagy E, Szabo T. Et al. Correlation between T-cell and mast cell activity in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003,132(2),177-82; HeymannWR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1999,40,229-32.
179. Holgate S, Casale T, Wenzel S. et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005, v.115, p.459–65.
180. Holgate S, Smith N, Massanari M. et al. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy.* 2009, v.64(12), p.1728–36.
181. Horny HP, Sotlar K, Valent P. Mastocytosis: state of the art. *Pathobiology.* 2007; 74:121–132.
182. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, et al. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):1087-1092. doi:10.1210/jc.2005-1407.

183. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:18-22. 38.
184. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O. et al. *Front Immunol*. 2018 Apr 9;9:689.
185. Ioana Nistor et al. Protein tyrosine phosphatase gene PTPN22 polymorphism in psoriasis: lack of evidence for association. *J Invest Dermatol* 2005 Aug;125(2):395-6.
186. Ito Y, Satoh T, Takayama K, Miyagishi C, Walls AF, Yokozeki H. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy* 2011;66:1107–1113.
187. J. H. Choi, S. H. Kim, B. Y. Cho BS, S. K. Lee, S. H. Kim, C. H. Suh, H. S. Park. Association of TNF- α promoter polymorphisms with aspirin-induced urticaria. *J Clin Pharm Ther* 2009 Apr;34(2):231-8. *J Clin Pharm Ther* 2009 Apr;34(2):231-8.
188. Jacques P, Lavoie A, Bedard PM, Brunet C, Hebert J. Chronic idiopathic urticaria: profiles of skin mast cell histamine release during active disease and remission. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:1139–1143.
189. Jagiello et. The PTPN22 620W Allele Is a Risk Factor for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 52, No. 12, December 2005, pp 4039–4043 DOI 10.1002/art.21487.
190. K.S. Babu, R. Polosa, and J.B. Morjaria, «Anti-IgE—emerging opportunities for Omalizumab», *Expert Opinion on Biological Therapy*, vol. 13, no. 5, pp. 765–777, 2013.
191. Kanai T, Uzawa A, Kawaguchi N, Sakamaki T, Yoshiyama Y, Himuro K, Oda F, Kuwabara S. HLA-DRB1*14 and DQB1*05 are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients. *J Neurol Sci*. 2016 Apr 15;363:116-8. doi: 10.1016/j.jns.2016.02.031. Epub 2016 Feb 16. PMID: 27000234.
192. Kang MJ, Kim HS, Kim HO, Park YM. The impact of chronic idiopathic urticaria on quality-of-life in Korean patients. *Ann Dermatol*. 2009;21:226–9.
193. Kanokvalai Kulthanan, Papapit Tuchinda, Chayanee Likitwattananurak et al. «Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria?: A retrospective study in Asian patients» *The Journal of dermatology* 45.1 (2018): 17-23.

194. Kaplan A, Ferrer M, Bernstein JA, Antonova E, Trzaskoma B, Raimundo K et al. Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:474–481.
195. Kaplan A, Horakova Z, Katz S. Assessment of tissue fluid histamine levels in patients with urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;61:350–4.
196. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101–109.
197. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:569–573.
198. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-74.
199. Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2006;26:1–11.
200. Kashem SW, Subramanian H, Collington SJ, Magotti P, Lambris JD, Ali H. G protein coupled receptor specificity for C3a and compound 48/80-induced degranulation in human mast cells: roles of Mas-related genes MrgX1 and MrgX2. *Eur J Pharmacol*. 2011 Oct 1;668(1-2):299-304.
201. Kay AB, Clark P, Maurer M, Ying S. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous («idiopathic») urticaria. *Br J Dermatol*. 2015;172:1294–302.
202. Kay AB, Ying S, Ardelean E, Mlynek A, Kita H, Clark P et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171:505–511.
203. Kern F, Lichtenstein LM: Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest* 1976, 57:1369-1377. This is the first report to describe that the suppression of the IgE receptor pathway in active CIU subjects improves in disease remission.

204. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
205. Kikuchi Y, Kaplan AP. A role for C5a in augmenting IgG-dependent histamine release from basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:114–118. PubMed: 11799375.
206. Kikuchi Y, Kaplan AP. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1056–1062. [PubMed: 11398085
207. Kim HJ, Kim Y-J, Lee HJ, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2019;00:e12661. <https://doi.org/10.1111/hel.12661>.
208. Kim SH, Choi JH, Lee KW et al. (2005) The human leucocyte antigen-DRB1*1302-DQB1*0609- DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria.
209. Kocatürk E, Al-Ahmad M, Krause K, Gimenez-Arnau AM, Thomsen SF, Conlon N, Marsland A, Savk E, Criado RF, Danilycheva I, Fomina D, Godse K, Khoshkhui M, Gelincik A, Degirmentepe EN, Demir S, Ensina LF, Kasperska-Zajac A, Rudenko M, Valle S, Medina I, Bauer A, Zhao Z, Staubach P, Bouillet L, Küçük ÖS, Ateş C, Maurer M. Effects of pregnancy on chronic urticaria: Results of the PREG-CU UCARE study. *Allergy*. 2021 May 22. doi: 10.1111/all.14950. Epub ahead of print. PMID: 34022061;
210. Kohli S, Mahajan VK, Rana BS, Mehta KS, Raina RK, Chauhan PS, et al. Clinicoepidemiologic features of chronic urticaria in patients with versus without subclinical *Helicobacter pylori* infection: a cross-sectional study of 150 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):114–20.
211. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322. 37.
212. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, Pogorelov D, Maurer M. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1196-1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003. Epub 2017 Oct 14.

213. Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1772-1781.
214. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy.* 2017; 72:1440–1460.
215. Konstantinou G.N. et al. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-1268.
216. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy.* 2013;68(1):27-36.
217. Korkij W, Soltani K. Fixed drug eruption: a brief review. *Arch Dermatol.* 1984; 120:520 –524.
218. Kozel M, et al. *J Am Acad Dermatol.*2001, 45 387-91.
219. Kozel M. et all. Laboratory tests end identified diagnosis with physical and chronical urticaria and angioedema: A systematic review. *Am.Acad. Dermatol.* 2003, v.48, N3, pp 409-416.
220. Kozel M.M., Ansari Moein M.C., Mekkes J.R. et al. Evaluation of a clinical guideline for the diagnoses of physical and chronic urticaria and angioedema. *Acta. Derm. Venerol.* 2002; 82:270-4.
221. Kozel MMA, Mekkes JR, Bossuyt PMM, Bos JD. The effectiveness of history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch. Dermatol.* 1998; 134:1575-80.
222. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, Lee A, Selby S, Carlton VE, Chang M, Ramos P, Baechler EC, Batliwalla FM, Novitzke J, Williams AH, Gillett C, Rodine P, Graham RR, Ardlie KG, Gaffney PM, Moser KL, Petri M, Begovich AB, Gregersen PK, Behrens TW. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet.* 2004 Sep;75(3):504-7. doi: 10.1086/423790. Epub 2004 Jul 23. PMID: 15273934; PMCID: PMC1182029.

223. Lee YH, Harley JB, Nath SK. Meta-analysis of TNF-alpha promoter -308 A/G polymorphism and SLE susceptibility. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(3):364-371. doi:10.1038/sj.ejhg.5201566.
224. Leung WH, Bolland S. The inositol 5'-phosphatase SHIP-2 negatively regulates IgE-induced mast cell degranulation and cytokine production. *J Immunol* 2007;179:95–102. PubMed: 17579026.
225. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL, Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003; 88(6): 517-9.
226. Lezhoff A, Jasse RG, Denburg J, Dolovich J (1983) Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 119:636–640.
227. Li N, Zhou Z, Liu X, et al. Association of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) polymorphisms with Graves' disease: A meta-analysis. *Clin Biochem.* 2008;41(10-11):881-886. doi:10.1016/j.clinbiochem.2008.04.014.
228. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria / M. Maurer, M. Metz, A. Bauer, R. Brehler, P. Staubach, B. Wedi, A.M.Giménez-Arnau, G. Sussman, J. Hébert, K. Kobayashi, D.R. Baker, J.A. Bernstein, C.-Y. Chu, W.-H. Chung, I. Danilycheva, R. Meshkova, C. Grattan, S. Savic, C. Katelaris, R. Sinclair et al. // *New England Journal of Medicine* – 2019. – T. 381.– № 14–C. 1321-1332.
229. LM Gomez et al PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases *Genes and Immunity* (2005) 6, 628–631.
230. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy* 2005;35:456-60.
231. M. Goldenberg. *Pharmaceutical Approval Update. P&T®.* June 2014, v. 39(6), p. 415-16.
232. M. Maurer, K. Weller, C. Bindslev-Jensen, A. Gimenez-Arnau. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. GA²LEN task force report. *Allergy* 2011; 66: 317–330., 10-13, 17, 18, 26.

233. M. Szyper-Kravitz, I. Marai, and Y. Shoenfeld, «Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: Friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity» *Autoimmunity*, vol.38, no.3, pp.247–255, 2005.
234. M.A. Chan, N.M. Gigliotti, A. L. Dotson, and L. J. Rosenwasser, «Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE⁺ human B cells» *Clinical and Translational Allergy*, vol. 3, article 29, 2013.
235. M.-C. Chang, Y.-T. Chang, Y.-W. Tien et al., T-Cell Regulatory Gene CTLA-4 Polymorphism/Haplotype Association with Autoimmune Pancreatitis. *Clinical Chemistry* 53:9 1700–1705 (2007).
236. MacGlashan D Jr, Xia HZ, Schwartz LB, Gong J. IgE-regulated loss, not IgE-regulated synthesis, controls expression of FcεRI in human basophils. *J Leukoc Biol* 2001;70:207–218.
237. MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1472–1474.
238. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438–1445.
239. Macglashan DW Jr, Saini SS. Omalizumab increases the intrinsic sensitivity of human basophils to IgE-mediated stimulation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:906–911.
240. MacGlashan D. Auto-antibodies to IgE and FcεRI and the natural variability of SYK expression in basophils. *J Allergy Clin Immunol*. (2018) 143:1100–7.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.019.
241. Magen E, Mishal J, Zeldin Y, Schlesinger M. Antihistamines do not inhibit the wheal induced by the intradermal injection of autologous serum in resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2012 Nov-Dec;33(6):531-7. doi: 10.2500/aap.2012.33.3601. PMID: 23394513.

242. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, et al. Effective treatment of therapy resistant chronic spontaneous urticaria withomalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2010, v.126(3), p.665-6.
243. Marcus M. et al. "H1-antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: it's worse than we thought—first results of the multicenter real-life AWARE study." *Clinical & Experimental Allergy* 47.5 (2017): 684-692.
244. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis. A cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:29–39. [PubMed: 14646376] Identifies the presence of ASST positivity in non-CIU populations.
245. Martin Metz, Tatevik Ohanyan, Martin K. Church. et al. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis / *Journal of Dermatological Science*. 2014, v. 73, p. 57–62.
246. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(5):918-924. <https://doi.org/10.1111/jdv.15350>.
247. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Brautigam M, Seyfried S et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:202–209.
248. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M. Immunoglobulin E-mediated autoimmunity. *Fronti Immunol*. 2018;9:689.
249. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CEM, Hide M, et al. Chronic idiopathic urticaria is no longer idiopathic: time for an update! *Br J Dermatol*. 2013;168:455–6.
250. Maurer M, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72:2005-2016.
251. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, Jakob T, Kapp A, Kolkhir P, Larenas-Linnemann D, Park HS, Pejler G, Sánchez-Borges M, Schäkel K, Simon D, Simon HU, Weller K, Zuberbier T, Metz M. Urticaria: Collegium

- Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333. doi: 10.1159/000507218. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32224621; PMCID: PMC7265766.
252. Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to Approach Chronic Inducible Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1119-1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007. PMID: 30033913.
253. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:638–49. PubMed: 28751232.
254. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924–935.
255. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy* 2011; 66 :317–30.
256. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, Canonica GW, Church MK, Godse KV, Grattan CE, Greaves MW, Hide M, Kalogeromitros D, Kaplan AP, Saini SS, Zhu XJ, Zuberbier T. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA²LEN task force report. *Allergy*. 2011 Mar;66(3):317-30. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x. Epub 2010 Nov 17. PMID: 21083565.
257. Maurer M. et al. *Allergy* 2011,66.317-30.
258. Maurer M. et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria // *J Allergy Clin Immunol* 2018 03 10;141(3):1138-1139.e7. Epub 2017 Nov 10.
259. Maurer M. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report // *Allergy*. – 2011. – T. 66. – №. 3. – C. 317-330.
260. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26: 441– 448.

261. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, Fluhr JW, Fok JS, Hawro T, Jiao Q, Kolkhir P, Krause K, Magerl M, Pyatilova P, Siebenhaar F, Su H, Terhorst-Molawi D, Weller K, Xiang YK, Maurer M. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria-What to Test and Why. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jun;9(6):2274-2283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.049. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33857657.
262. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Ashton-Chess J et al. Omalizumab normalizes levels of high affinity immunoglobulin E receptor-positive skin cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2014;134:S30–S38.
263. Metz M, Staubach P, Bauer A, Brehler R, Gericke J, Kangas M et al. Omalizumab normalizes levels of high affinity IgE receptor- positive skin cells in patients with chronic spontaneous urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: 44th Annual ESDR Meeting. Copenhagen, Denmark; 2014.
264. Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, Gangemi S. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:295-302.
265. Miyagawa, Sachiko, Higashimine et al. The Journal of Investigative Dermatology HLA-DRB1*04 and DRB1*14 Alleles Are Associated with Susceptibility to Pemphigus Among Japanese 997 / 11 Vol. 109; Iss. 51.
266. Molderings GJ, Raithel M, Kratz F, Azemar M, Haenisch B, Harzer S et al. Omalizumab treatment of systemic mast cell activation disease: experiences from four cases. *Intern Med* 2011;50:611–615.
267. N. Sahin et al. PTPN22 gene polymorphism in Takayasu's arteritis *Rheumatology* 2008; 47:634–635 doi:10.1093/rheumatology/ken106.
268. N.S. Palikhe, S.-H. Kim, H.-S Park. What do we know about the genetics of aspirin intolerance? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2008) 33, 465–472.
269. Nahshoni A, Baum S, Barzilai A, Schwartz E. Chronic urticaria in returning travellers: the role of anthelmintic treatment. *Dermatology*. 2016;232(4):468–71.

270. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair pregnancy registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):407–12.
271. Nedoszytko B, Szczerkowska-Dobosz A, Zabłotna M, Gleń J, Rebała K, Roszkiewicz J. Associations of promoter region polymorphisms in the tumour necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern Polish population. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):165-167. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07993.x.
272. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996;106: 1001–1006.
273. Nilsson BO, Skogh T, Ernerudh J, Johansson B, Lofgren S, Wikby A et al. Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *J Autoimmun* 2006;27:281–288.
274. van Schaardenburg D, Lagaay AM, Otten HG, Breedveld FC. The relation between class-specific serum rheumatoid factors and age in the general population. *Br J Rheumatol* 1993;32:546–549.
275. Noso S, Fujisawa T, Kawabata Y, et al. Association of small ubiquitin-like modifier 4 (SUMO4) variant, located in IDDM5 locus, with type 2 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2358-2362. doi:10.1210/jc.2007-0031.
276. O. Noga, G. Hanf, I. Brachmann et al., «Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma», *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 117, no. 6, pp. 1493–1499, 2006.
277. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* 1997;136:197–201.
278. O'Donnell, O'Neill CM, Francis DM, Niimi N, Barr RM, Barr RM, Barlow RJ, Kobza Black A, Welsh KI, Greaves MW. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1999, v.140(5), p.853-858.

279. Oliver ET, Sterba PM, Devine K, Vonakis BM, Saini SS. Altered expression of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T(H)2 cells on blood basophils and eosinophils in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:304–306.
280. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015;70:601–603.
281. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L et al. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:275–284.
282. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun.* 2004 Dec;5(8):678-80. doi: 10.1038/sj.gene.6364138. PMID: 15526003.
283. Ong YE, Menzies-Gow A, Barkans J, Benyahia F, Ou TT, Ying S et al. Anti-IgE (omalizumab) inhibits late-phase reactions and inflammatory cells after repeat skin allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:558–564.
284. Oztas P., Onder M. Et al. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? *Yonsei Medical Journal.* 2004, v.45(3), p.392-395.
285. P.K. Gregersen et al. PTPN22: Setting thresholds for autoimmunity/ *Seminars in Immunology* 18 (2006) 214–223.
286. Palikhe et al. Association Between PTPN22 Polymorphisms and IgE Responses to Staphylococcal Superantigens in Chronic Urticaria *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 May;7(3):290-294. <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2015.7.3.290>.
287. Paterniti MO, Breslin LM, Courneya JP, Sterba PM, Hamilton RG, MacGlashan DW Jr et al. Differences in effects of omalizumab on late-phase responses to allergen challenge in the skin and nose at the time of basophil hyporesponsiveness. *J Invest Dermatol* 2014;134:1743–1744.

288. Pawłowicz R, Wytrychowski K, Panaszek B. Eradication of *Helicobacter pylori*, as add-on therapy, has a significant, but temporary influence on recovery in chronic idiopathic urticaria: a placebo-controlled, double blind trial in the Polish population. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2018;35(2):151-155. doi:10.5114/ada.2018.75236.
289. Piliponsky AM, Gleich GJ, Nagler A, Bar I, Levi-Schaffer F. Non-IgE-dependent activation of human lung- and cord blood-derived mast cells is induced by eosinophil major basic protein and modulated by the membrane form of stem cell factor. *Blood*. 2003 Mar 1;101(5):1898-904.
290. Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):1044-1060. doi:10.1086/498651.
291. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993;151:2623–2632. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O’Connell L, Fendly B, Presta LG et al. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:308–312.
292. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003, v.112(6), p.1147–54.
293. Puccetti A, Bason C, Simeoni S, et al.: In chronic idiopathic urticaria autoantibodies against Fc εRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(12): 1599–607.
294. R. Nithiyanthan, J. M. Heward, A. Allahabadi et al. Polymorphism of the CTLA-4 Gene Is Associated with Autoimmune Hypothyroidism in the United Kingdom, *THYROID*. Volume 12, Number 1, 2002, p.3-6.

295. R. Skiepkowski, Z. Zietkowski, M. Lukaszyc et al., "Changes in blood eosinophilia during omalizumab therapy as a predictor of asthma exacerbation," *Postepy Dermatologii i Alergologii*, vol.31, no. 5, pp. 305–309, 2014.
296. R. Weber, F. Monteiro, G. Preuhs-Filho et al. H LA-DRB1*04:02, DRB1*08:04 and DRB1*14 alleles associated to pemphigus vulgaris in southeastern Brazilian population. *Tissue Antigens*, 2011, Volume:78/ DOI.1111/j.1399-0039.2011.01705.x.
297. Raap U, Gehring M, Kleiner S, Rudrich U, Eiz-Vesper B, Haas H, et al. Human basophils are a source of – and are differentially activated by - IL-31. *Clin Exp Allergy* 2017;47:499-508.
298. Rauber MM, Pickert J, Holiangu L, Mobs C, Pfutzner W. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy* 2017;72:1904-11.
299. Repina E.A., Boldyreva M.N., Suncov Ju.I., Bateneva E.I., Kadochnikova V.V., Ilin A.V., Troshina E.A. Osobennosti raspredelenija chastot allelej i genotipov polimorfizma rs 2476601 gena PTPN22 u pacientov s saharnym diabetom 1 tipa i saharnym diabetom 1 tipa v sochetanii s autoimmunnymi tireopatijami // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij*. 2015. no. 4. pp. 81–84.
300. Reveille JD. Predictive value of autoantibodies for activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:290–297.
301. Robas N, Mead E, Fidock M. MrgX2 is a high potency cortistatin receptor expressed in dorsal root ganglion. *J Biol Chem*. 2003 Nov 7;278(45):44400.
302. Rorsman H. Basophilic leucopenia in different forms of urticaria. *Acta Allergol* 1962;17:168-84.
303. Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, Huynh S, Taylor V, Frances R, et al. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen. *J Allergy Clin Immunol*. (2006) 118:749–55. doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.023.

304. Ryan JG, de Koning HD, Beck LA, Booty MG, Kastner DL, Simon A. IL-1 blockade in Schnitzler syndrome: ex vivo findings correlate with clinical remission. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:260–262.
305. S. Gough, L. Walker, D. Sansom, CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity. *Immunological Reviews* 2005Vol. 204: 102–115.
306. H.Ueda, J. Howson, L.Esposito, Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease *NATURE* |VOL 423 | 29 MAY 2003 |p.506-11.
307. S. Hellmig, K. Troch,S. J. Ott,T. Schwarz. Role of Helicobacter pylori Infection in the Treatment and Outcome of Chronic Urticaria. *Journal compilation* © 2008 Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter. Beltrani V.S. An overview of chronic urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2002,32(2): 147-69.
308. Wai Y.C., Sussman G.L. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin. Rev. Allergy. Immunoll*. 2003, 130: 1115-8.
309. S.S. Saini, A. Kaplan. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil’s Itch. *J Allergy Clin Immunol Pract*, V6, N4. 2018, p.1097-1106. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.04.013>.
310. S.-H. Kim, J.-H. Choi, J.W. Holloway, et al. Leukotriene-related Gene Polymorphisms in Patients with Aspirin-intolerant Urticaria and Aspirin-intolerant Asthma: Differing Contributions of ALOX5 Polymorphism in Korean Population. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 926-31.
311. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-Fcepsilon RI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):492-499.
312. Sabroe RA, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW: Anti-Fc(epsilon)RI auto antibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 102:651-658.
313. Sabroe RA, Greaves MW. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol*. 1997 Aug;133(8):1003-8. PMID: 9267248.

314. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεpsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:443-50.
315. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011, v.128, p. 567–573.
316. Saini S, Shams M, Bernstein JA, Maurer M. Urticaria and Angioedema Across the Ages. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun;8(6):1866-1874. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.030. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32298850.
317. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob JJ, Bulbul Baskan E, Bradley MS et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on h1 antihistamines: a randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67–75.
318. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM et al. Down-regulation of human basophil IgE and FcεRIa surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:5624–5630.
319. Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, Gibbons SP, Sterba PM, Vonakis BM (2009) Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 132:342–348.
320. Saini SS. Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:286–290.
321. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:33-52.
322. Saini SSRK, Hsieh HJ, Sterba PM, Courneya JP, Hulter H, Chen H. Whole blood histamine concentration response to omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: post hoc analysis of ASTERIA I, ASTERIA II and GLACIAL studies. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: AB117.

323. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C (4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-6.
324. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350:1599-600.
325. Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, Celis A, Caraballo D, Cardona R. Prevalence of Inducible Urticaria in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria: Associated Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Mar-Apr;5(2):464-470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27838325.
326. Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):29–42.
327. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, Canonica GW, Ebisawa M, Gomez M, Gonzalez-Diaz SN, Martin B, Morais-Almeida M, Ortega Martell JA. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J.* 2021 Jun 1;14(6):100533. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533. PMID: 34221215; PMCID: PMC8233382.
328. Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, Macglashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1123–1129.
329. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, Preusse P, Freier D, Church MK, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* (2018) 142:876–82. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035.
330. Schoepke N, Asero R, Ellrich A, Ferrer M, Gimenez-Arnau A, E H Grattan C, Jakob T, Konstantinou GN, Raap U, Skov PS, Staubach P, Kromminga A, Zhang K, Bindslev-Jensen C, Daschner A, Kinaciyan T, Knol EF, Makris M, Marrouche N, Schmid-Grendelmeier P, Sussman G, Toubi E, Church MK, Maurer M. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the

- PURIST Study. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2427-2436. doi: 10.1111/all.13949. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31228881.
331. Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Xiao H, Saini SS et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: 896–901.
332. Schroeder JT. Basophils beyond effector cells of allergic inflammation. *Adv Immunol* 2009;101:123-61.
333. Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria. *J Korean Med Sci*. (2015) 30:705–9. doi: 10.3346/jkms.2015.30.6.705.
334. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S. Chronic urticaria-evaluation of role of physical, immunologic and other contributory factors. *Int J Dermatol*. 1991; 30(6): 381-6.
335. Silveiras M.R.C. et al. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema, *San Paulo Med. J*. 2007; v.125, 2007, 11, 12, 24.
336. Simons R, Antihistamine treatment of urticaria, In: Greaves MW, Kaplan PA *Urticaria and Angioedema*. New York: Marcel Dekker 2004 p 369-382.
337. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J (2010) Mast cell signaling: the role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett* 584:4933–4940.
338. Smith CH, Kepley C, Schwartz LB, Lee TH. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:360–4.
339. Song CH, Stern S, Giruparajah M, et al. (2013) Longterm efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 110: 113–117.
340. Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP. Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:815–821. PubMed:15806004.

341. Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:190–193.
342. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(10):602-611. doi:10.1038/nrrheum.2014.109
343. Staubach P, Vonend A, Burow G, Metz M, Magerl M, et al. (2008) Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses* 52: 334–338.
344. Staubach P. et al *Dermatol*. 2000,212, 150-59.
345. Sterba PM, Hamilton RG, Saini SS. Suppression of basophil FcεRI activation by serum from active chronic idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) subjects. *J Invest Dermatol* 2015;135:1454–1456.
346. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Allergy: Principles and Practice* (Middleton E, Reed CE, Ellis EF et al., eds). 4th edn. Mosby, 1993: 1747-65.
347. Subramanian H, Kashem SW, Collington SJ, Qu H, Lambris JD, Ali H. PMX-53 as a dual CD88 antagonist and an agonist for Mas-related gene 2 (MrgX2) in human mast cells. *Mol Pharmacol*. 2011 Jun;79(6):1005-13.
348. Sugiyama A, Nishie H, Takeuchi S, Yoshinari M, Furue M. Hashimoto's disease is a frequent comorbidity and an exacerbating factor of chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol* 2015;43:249–253.
349. Sussman G, Abuzakouk M, Bérard F, Canonica W, Oude Elberink H, Giménez-Arnau A, Grattan C, Hollis K, Hunter S, Knulst A, Lacour JP, Lynde C, Marsland A, McBride D, Maurer M, Nakonechna A, Ortiz de Frutos J, Reynolds M, Sweeney C, Tian H, Weller K, Wolin D, Balp MM. Angioedema in chronic spontaneous urticaria is underdiagnosed and has a substantial impact: Analyses from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1724-1734. doi: 10.1111/all.13430. PMID: 29460968; PMCID: PMC6055840.
350. Sustained safety and efficacy of ligelizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: A one-year extension study / M Maurer, A Giménez-Arnau, JA Bernstein, CY

- Chu, I Danilycheva, M Hide, M Makris, M Metz, S Savic, K Sitz, W Soong, P Staubach, G Sussman, A Barve, A Burciu, E Hua, R Janocha, T Severin. // *Allergy* – 2021. – Nov 13. – doi: 10.1111/all.15175. Epub ahead of print. PMID: 34773261.
351. Svecova D, Parnicka Z, Pastyrikova L, Urbancek S, Luha J, Buc M. HLA DRB1* and DQB1* alleles are associated with disease severity in patients with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 2015 Feb;54(2):168-73. doi: 10.1111/ijd.12418. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24602055.
352. T. Shankar, A. Petrov. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013, v. 13 (1), p. 19–24.
353. T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al., The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update *Allergy* 69 (2014) 868–887.
354. T.W. Chang, «The pharmacological basis of anti-IgE therapy» *Nature Biotechnology*, vol. 18, no. 2, pp. 157–162, 2000.
355. Takahagi S, Mihara S, Iwamoto K, et al.: Coagulation/fibrinolysis and inflammation markers are associated with disease activity in patients with chronic urticaria. *Allergy*. 2010; 65(5): 649–56.
356. Tatemoto K, Nozaki Y, Tsuda R, Konno S, Tomura K, Furuno M, et al. Immunoglobulin E independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Nov 3;349(4):1322-8.
357. Tavakol M, Amirzargar AA, Movahedi M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in chronic idiopathic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):533–538. doi:10.1016/j.aller.2013.06.004.
358. The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria / T Zuberbier, AH Abdul Latiff, M Abuzakouk, S Aquilina, R Asero, D Baker, B Ballmer-Weber, C Bangert, M Ben-Shoshan, JA Bernstein, C Bindslev-Jensen, K Brockow, Z Brzoza, HJ Chong-Neto, MK Church, PR Criado, IV Danilycheva, C Dressler, LF Ensina et al. // *Allergy* – 2021. – Sep 18.

359. Tong LJ, Balakrishnan G, Kochan JP, Kinet JP, Kaplan AP. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:461–465.
360. Toubi E, et al. *Allergy* 2004;59:869-73.
361. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004;59:869–873. [PubMed: 15230821].
362. Trachel C., Pichler W.J., Helbling A. Importance of laboratory investigation and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1999; 129:1271-9.
363. Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilonRI. *Nature.* (1999) 402(6760 Suppl.): B24–30. doi: 10.1038/35037021.
364. Uysal P, Eller E, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. An algorithm for treating chronic urticaria with omalizumab: dose interval should be individualized. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3): 914-915.e2.
365. V.D. Mandel. M.B. Guanti. S. Liberati. A. Demonte. G. Pellacani. P. Pepe. Omalizumab in Chronic Spontaneous Urticaria Refractory to Conventional Therapy: An Italian Retrospective Clinical Analysis with Suggestions for Long-Term Maintenance Strategies *Dermatol Ther (Heidelb)* (2018) 8:291–301 <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0240-7>.
366. Valenta R, Duchêne M, Pettenburger K, Sillaber C, Valent P, Bettelheim P, et al. Identification of profilin as a novel pollen allergen; IgE autoreactivity in sensitized individuals. *Science.* (1991) 253:557–60. doi: 10.1126/science.1857985.
367. Vasagar K, Vonakis BM, Gober L, Viksman A, Gibbons SP Jr, Saini SS. Evidence of In Vivo Basophil Activation in Chronic Idiopathic Urticaria. *Clin Exp Allergy* 2006;36:770–776.
368. Velasquez JL, Lipkin SM. What are SNPs and haplotypes and how will they help us manage the prevention of adult cancer? *Curr Oncol Rep.* 2005 Nov;7(6):475-9. doi: 10.1007/s11912-005-0013-1. PMID: 16221385.

369. Vonakis BM, Vasagar K, Gibbons SP Jr, Gober L, Sterba P, Chang H, Saini SS: Basophil FcεRI histamine release parallels expression of Src-homology2-containing inositol phosphatases in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119:441-448.
370. Wanderer A.A., Bernstein I.L., Goodman D.L. et al. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part II: chronic urticaria\angioedema. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:532-44.
371. Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 May;133(5):1365 -72, 1372.e1-6.
372. Weller K, Ziege C, Staubach P, Brockow K, Siebenhaar F, Krause K, Altrichter S, Church MK, Maurer M. H1-antihistamine up-dosing in chronic spontaneous urticaria: patients' perspective of effectiveness and side effects--a retrospective survey study. *PLoS One.* 2011;6(9):e23931. doi: 10.1371/journal.pone.0023931. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21909407; PMCID: PMC3164658.
373. Weller, Karsten et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014. Vol. 133, N 5. P. 1365–1372.
374. Weng Z., Thomas S.M., Rickles R.J., Taylor J.A., Brauer A.W., Seidel-Dugan C., Michael W.M., Dreyfuss G. and Brugge J.S. (1994) *Molecular and Cellular Biology*, 14, 4509-4521 <http://medbiol.ru/medbiol/oncogenetics/000304eb.htm>.
375. X.-F.Pan, J.-Q. Gu, and Z.-Y. Shan, «The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis», *Endocrine Journal*, vol. 48, no. 3, pp. 804– 810, 2015.
376. Xolair (omalizumab) US prescribing information 2016. Available from: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf 2014. 34. European Medicines Agency. Xolair: European public assessment report – Product Information Summary of

product characteristics 2015 [cited January 19, 2015]; Available from: <http://www.ema.europa.eu>.

377. Yamasaki S, Saito T (2008) Progress in allergy signal research on mast cells: signal regulation of multiple mast cell responses through FcεRI. *J Pharmacol Sci* 106:336–340.

378. Yanase Y, Morioke S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, et al. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gapformation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141:1115-1118.e7.

379. Yanase Y, Takahagi S, Hide M. Chronic spontaneous urticaria and the extrinsic coagulation system. *Allergol Int* 2018;67:191-4.

380. Ying S, Kikuchi Y, Meng Q, Kay AB, Kaplan AP: 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. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 109:694-700. This is a detailed description of the cellular infiltrate found in CIU subjects with and without HRA.

381. Z Brzoza, W Grzeszczak, B Rogala, W Trautsolt, D Moczulski. CTLA-4 Polymorphism in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Autoreactive Urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42 (3), 241-4. May-Jun 2014. DOI: 10.1016/j.aller.2013.01.008.

382. Z. Vadasz, Y.Tal, M. Rotem, V. Shichter-Confino et al.,Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 5, pp 1743-1745; doi:10.1016/j.jaip.2017.08.035.

383. Zhao ZT, Ji CM, Yu WJ, Meng L, Hawro T, Wei JF, et al. Omalizumab for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(6): 1.742-1.750.e4.

384. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, Bernstein JA, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Buense Bedrikow R, Canonica GW, Church MK, Craig T, Danilycheva IV, Dressler C, Ensina LF, Giménez-Arnau A,

Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Katelaris CH, Kocatürk E, Kulthanan K, Larenas-Linnemann D, Leslie TA, Magerl M, Mathelier-Fusade P, Meshkova RY, Metz M, Nast A, Nettis E, Oude-Elberink H, Rosumeck S, Saini SS, Sánchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Vestergaard C, Wedi B, Werner RN, Zhao Z, Maurer M; The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397. PMID: 29336054

385. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; (DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x).

386. Zuberbier T., et.al. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria. A prospective study. *Acta Derm Venrol*.1995 Nov;75(6):484-7.

387. Zuberbier T., Greaves M.W., Juhlin L. Et al. Definition, classification and routine diagnosis of urticaria: a consensus report. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2001; 6:123-7.

388. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2018;73:1946-53.

389. M. Ferrer Immunological events in chronic spontaneous urticaria *Clin Transl Allergy* (2015) 5:30 DOI 10.1186/s13601-015-0074-7.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Модель патогенетических механизмов хронической крапивницы	26
Рисунок 2. Аутоимунная спонтанная хроническая крапивница (аиХСК) обусловлена IgG анти-IgE или IgG анти-FcεRI, характеризуется положительным базофильным гистаминовысвобождающим тестом и положительным кожным тестом с аутологичной сывороткой.....	30
Рисунок 3. Наиболее частая аутоимунная коморбидность при ХСК	33
Рисунок 4. Вероятные пути, связывающие активацию коагуляционного каскада с бактериальной инфекцией.	36
Рисунок 5. Алгоритм медикаментозного лечения пациентов с хронической крапивницей.....	63
Рисунок 6. Схема строения мышинных, химерных, гуманизированных и человеческих антител.....	64
Рисунок 7. Основные вероятные механизмы действия Омализумаба при ХСК...72	72
Рисунок 8. Значения симптомов за неделю в баллах.	75
Рисунок 9. Оценка в баллах тяжести зуда за неделю.	77
Рисунок 10. Стратегии лечения омализумабом пациентов с разными ответами на лечение	85
Рисунок 11. Дизайн исследования.....	90
Рисунок 12. Пол пациентов ХСК.....	100
Рисунок 13. Диапазон возраста пациентов с ХСК.....	101
Рисунок 14. Длительность заболевания.....	102
Рисунок 15. Атопические заболевания у пациентов с ХСК.	103
Рисунок 16. Эффективность терапии ХСК H1-АГ препаратами.	106

Рисунок 17. Опыт применения ГКС терапии у пациентов с ХСК.	107
Рисунок 18. Результаты теста с аутологичной сывороткой.....	112
Рисунок 19. Тяжесть крапивницы	113
Рисунок 20. Анализ связи тяжести заболевания с клиническими данными.....	115
Рисунок 21. Тяжесть заболевания.	116
Рисунок 22. Тяжесть ХСК и сопутствующая индуцированная крапивница.....	117
Рисунок 23. Специфичности HLA- DRB1 у пациентов с ХСК (n=226) и условно-здоровых доноров (n=108).....	127
Рисунок 24. Участие специалистов в ведении пациентов с ХСК и самолечение	133
Рисунок 25. Участие специалистов в ведении пациентов с ХСК разной степени тяжести и самолечение.....	133
Рисунок 26. Гендерная характеристика пациентов (n=91).	135
Рисунок 27. Возрастная характеристика пациентов (n=91).....	135
Рисунок 28. Длительность заболевания (n=91).....	136
Рисунок 29.Количество госпитализаций по поводу обострения ХСК/ХИК в год (n=91).....	136
Рисунок 30. Наличие ангиоотеков у пациентов с ХСК (n=91).....	137
Рисунок 31.Сопутствующая индуцированная крапивница у пациентов ХСК (n=91).....	137
Рисунок 32. Наличие атопических заболеваний у пациентов с ХСК (n=91)	138
Рисунок 33. Аутоиммунный тиреоидит у пациентов с ХСК (n=91).....	138
Рисунок 34. Результаты внутрикожного теста с аутосывороткой (n=54).	139
Рисунок 35. Медиана уровня общего IgE.	139

Рисунок 36. Уровень IgG в сыворотке крови пациентов с ХСК.	140
Рисунок 37. Коэффициент отношения значения АТ к ТПО к максимальному референсному значению.	141
Рисунок 38. Эффективность H1-антигистаминных средств 2 поколения в лицензированных дозах.	142
Рисунок 39. Пациенты ХСК, получавшие ГКС. Терапию циклоспорином получали 5 пациентов.	142
Рисунок 40. Количество введений Омализумаба.	143
Рисунок 41. Длительность терапии Омализумабом.	144
Рисунок 42. Активность ХСК (UAS7) до начала терапии Омализумабом.	144
Рисунок 43. Активность ХСК (UAS7) в конечной точке оценки.	144
Рисунок 44. Эффективность терапии Омализумабом.	145
Рисунок 45. Скорость наступления эффекта (недели).	145
Рисунок 46. Эффективность терапии Омализумабом в зависимости от количества введений препарата: менее 3-х, от 3 до 5, более 5 введений.	146
Рисунок 47. Сроки ответа на Омализумаб и количество пациентов (не менее 3 введений).	147
Рисунок 48. Уровни IgE у пациентов в зависимости от сроков ответа на Омализумаб.	147
Рисунок 49. Количество пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб.	148
Рисунок 50. Уровни IgE общего у пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб.	148
Рисунок 51. Количество пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб.	149
Рисунок 52. Уровни IgG общего у пациентов с ответом и без ответа на Омализумаб.	149

Рисунок 53. Количество пациентов с ответом на Омализумаб в первую неделю и после первой недели.....	150
Рисунок 54. Уровни АТ к ТПО у пациентов с ответом на Омализумаб в первую неделю и после первой недели.....	150
Рисунок 55. Характеристика ответа на терапию Омализумабом в зависимости от результатов теста с аутосывороткой (1-положительный; 2 – отрицательный; 3 – не проводился).	150
Рисунок 56. Эффективность терапии Омализумабом у пациентов с сопутствующей ХиндК.....	151
Рисунок 57. Длительность ремиссии после прекращения терапии для пациентов с 3 и более инъекциями.....	152
Рисунок 58. Длительность ремиссии и скорость наступления эффекта.	153
Рисунок 59. Длительность ремиссии и уровни общего IgE.....	153
Рисунок 60. Зависимость длительности ремиссии и эффекта терапии от уровня АТ к ТПО.....	154
Рисунок 61. Длительность ремиссии у пациентов с положительным (3) и отрицательными (2) исходными тестами с аутосывороткой, без теста (1).....	155
Рисунок 62. Статус пациентов на момент конечной оценки.....	155
Рисунок 63. Причина отказа пациентов ХСК/ХИК от лечения Омализумабом.....	156
Рисунок 64. Медианы интервалов между введениями.....	157
Рисунок 65. Изменение дозы в процессе лечения.	157
Рисунок 66. Изменение режимов терапии Омализумабом (снижение дозы и увеличение интервала, снижение дозы, увеличение дозы, стандартный вариант лечения).....	158

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней с ключом интерпретации ответов

Дневник пациента с крапивницей

Ф.И.О. _____ Пол _____ Возраст _____

Дата начала заполнения _____

День	Волдыри				Зуд				Симптомы (общая оценка)				Препараты по крапивнице				Триггеры
	Нет	<20	20–50	>50	Нет	Слабый	Средний	Интенсивный	Нет	Легкие	Выраженные	Максимальные	Утром	Днем	Вечером	На ночь	
1																	
2																	
3																	
4																	
5																	
6																	
7																	
8																	
9																	
10																	
11																	
12																	
13																	
14																	
15																	
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	
24																	
25																	
26																	
27																	
28																	
29																	
30																	
31																	

Например:
– стресс
– физическая нагрузка
– пища

Ключ к индексу активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней

Балл	Количество волдырей (степень проявлений)	Кожный зуд (степень проявлений)
0	Отсутствуют / Нет	Отсутствует / Нет
1	Малое/ Легкая (<20 волдырей-)	Слабый / Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Умеренное/ Средняя (20–50 волдырей/-)	Умеренный / Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Большое/ Интенсивная (>50 волдырей-- или большие сливающиеся волдыри/ большая поверхность, состоящая из пузырей)	Сильный/ Интенсивная (тяжелый/ выраженный зуд, – значительно влияющий на нарушающий дневную / посвседневную активность и/ или сон)

Значения могут варьировать от 0 до 21 балла в неделю для зуда и от 0 до 21 в неделю для количества волдырей.

Общее значение UAS7 за неделю может составлять от 0 до 42 баллов.

Тяжелое течение хронической крапивницы соответствует 28-42 баллам;

средней степени тяжести – 16-27 баллам;

легкой степени – 7-15 баллам;

0 – отсутствие симптомов.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Схема терапии Омализумабом пациентов с ХСК

