

КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОГО РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ТЕРАПИИ ОМАЛИЗУМАБОМ

Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Резюме. Хронической спонтанной крапивницей (ХСК) страдает около 1% населения, и распространенность ее увеличивается. Заболевание встречается как у детей, так и у взрослых, с заметным преобладанием среди последних женщин. Выявлены по крайней мере две возможные причины ХСК, два аутоиммунных эндотипа, с различными типами аутоантител, которые связаны с активацией тучных клеток кожи. В условиях клинической практики пациенты с ХСК получают терапию в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по лечению крапивницы, согласно алгоритму действий врача. У пациентов с ХСК симптомы заболевания купируются с трудом, из-за особенных механизмов развития этого варианта заболевания. В последние годы были описаны специфические маркеры, включая клинические и лабораторные параметры ХСК, которые могут предсказать ответ на лечение у пациентов при ХСК. В реальной клинической практике мы встречаемся с трудностями при ведении этих пациентов. Одной из проблем является рецидивирование симптомов крапивницы после окончания лечения омализумабом, что негативно влияет на комплаентность пациентов и их психоэмоциональный фон. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 14 пациентов ХСК с возобновлением симптомов крапивницы после окончания лечения омализумабом. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 10 пациентов, у которых симптомы крапивницы стали поддаваться контролю приемом антигистаминных препаратов (переход на 1-ю ступень терапии) и 2-я группа – 4 пациента, которым потребовалось повторное назначение омализумаба (возврат на 3-ю ступень лечения). Проанализированы длительность ХСК, активность крапивницы по UAS7, сочетание ХСК с развитием ангиоотека, наличие сопутствующей аллергологической и аутоиммунной патологии, уровень CRP, общего IgE, наличие антител к ТРО. Не было выявлено тенденции к зависимости тяжести рецидивов ХСК после отмены омализумаба с возрастом, полом, длительностью заболевания, наличием сопутствующих аллергических заболеваний, наличием лекарственной гиперчувствительности.

Адрес для переписки:

Удовиченко Екатерина Николаевна
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный
медицинский университет имени В.И. Разумовского»
Министерства здравоохранения РФ
410012, Россия, г. Саратов, ул. Зарубина, 53/57а, кв. 74.
Тел.: 8 (917) 210-67-13.
E-mail: udokate@mail.ru

Address for correspondence:

Ekaterina N. Udovichenko
V. Razumovsky Saratov State Medical University
53/57a Zarubin St, Apt 74
Saratov
410012 Russian Federation
Phone: +7 (917) 210-67-13.
E-mail: udokate@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова «Клинические факторы как предикторы развития тяжелого рецидива хронической спонтанной крапивницы после окончания терапии омализумабом» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 659-666. doi: 10.46235/1028-7221-16803-CFA

© Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.N. Udovichenko, I.A. Perfilova “Clinical factors as predictors of the development of severe recurrence of chronic spontaneous urticaria after completion of omalizumab therapy”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 659-666. doi: 10.46235/1028-7221-16803-CFA

© Udovichenko E.N., Perfilova I.A., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16803-CFA

У пациентов с высокой активностью заболевания отмечена тенденция к более тяжелому течению рецидивов ХСК. Поиск и изучение предикторов ответа на лечение ХСК остаются актуальной задачей. Дальнейшие исследования для выявления предикторов ответа на лечение и тяжесть рецидивов поможет выделить группы пациентов для раннего перехода на более эффективные методы лечения, что позволит оптимизировать и персонализировать тактику ведения пациентов с ХСК.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, предикторы эффективности, тяжесть рецидивов, UAS7, С-реактивный белок

CLINICAL FACTORS AS PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF SEVERE RECURRENCE OF CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA AFTER COMPLETION OF OMALIZUMAB THERAPY

Udovichenko E.N., Perfilova I.A.

V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Abstract. Chronic spontaneous urticaria (CSU) affects about 1% of population, and its prevalence is increasing. The disease occurs in both children and adults, with predominance among women. At least two possible causes of CSU have been identified, two autoimmune endotypes, with different types of autoantibodies associated with activation of skin mast cells. In clinical practice, patients with CSU receive therapy accordance the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia for treatment of urticaria, according to the doctor's algorithm of actions. In patients with CSU, symptoms are difficult to relieve due to special mechanisms of development this variant of disease. In recent years, specific markers, including clinical and laboratory parameters, have been described that can predict response to treatment patients with CSU. In clinical practice, we encounter difficulties in managing these patients. One of these is recurrence of urticaria symptoms after cessation of omalizumab treatment, which negatively affects compliance of patients and its psycho-emotional background. A retrospective analysis of 14 patients with CSU with resumption symptoms after completion of omalizumab treatment was carried out. Patients were divided into two groups: 1 group – 10 patients that symptoms began controlled with antihistamines (go to 1st therapy stage); and 2 group – 4 patients who need re-prescription of omalizumab (stay on 3rd treatment stage). The duration of CSU, activity according to UAS7, combination with development of angioedema, presence of concomitant allergic and autoimmune pathologies, level of CRP, total IgE, and presence of TPO antibodies were analyzed. There was no tendency relapses severity CSU after omalizumab discontinuation with age, gender, duration of the disease, presence of concomitant allergic diseases and drug hypersensitivity. In patients with high disease activity was tendency toward more severe relapses of CSU. The search and study of predictors response to treatment of CSC remains actual task. Further research to identify predictors of response to treatment and relapses severity help identify groups of patients for early transition to more effective treatment methods, which optimize and personalize management of patients with CSU.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; omalizumab, predictors of effectiveness, severity of relapses, UAS7, C-reactive protein

Введение

Хроническая крапивница (ХК) – распространенное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся развитием рецидивирующих зудящих волдырей и/или ангиоотека, которое длится более 6 недель [26].

Согласно современным рекомендациям, ХК можно разделить на спонтанную (или идиопатическую) и индуцируемую. Спонтанная (или идиопатическая) хроническая крапивница (ХСК) возникает без известной причины, хроническая индуцируемая крапивница провоцируется раз-

личными физическими или нефизическими факторами.

ХСК страдает около 1% населения, и распространенность ее увеличивается. Заболевание встречается как у детей, так и у взрослых, с заметным преобладанием среди последних женщин. Примерно у 13% пациентов с ХСК проявляется исключительно развитием ангиоотечек [7]. Развитие волдырей и ангиоотека при ХСК обусловлено активацией тучных клеток кожи и высвобождением медиаторов воспаления [27].

Помимо тучных клеток, патогенез ХСК включает взаимодействие множества эффекторных клеток, включая Т-клетки, базофилы и эозинофилы [3, 6, 21]. Многие пациенты с ХСК сообщают об обострении заболевания в ответ на провоцирующие факторы, такие как стресс, инфекции, пищевые продукты или прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Хотя эти триггеры и обострение заболевания, которое они вызывают, во многих случаях связаны с повышенной активацией тучных клеток кожи, они не считаются основной причиной ХСК.

Выявлены по крайней мере две возможные причины ХСК, два аутоиммунных эндотипа, с различными типами аутоантител, которые связаны с активацией тучных клеток кожи [12]. Оба эти эндотипа ХСК имеют один и тот же фенотип, т. е. возникновение зудящих волдырей, ангиоотека или того и другого, с одинаковыми механизмами после активации тучных клеток. Две формы ХСК могут различаться по нескольким важным клиническим и лабораторным характеристикам, включая ответ на лечение [12, 18, 23].

При I типе ХСК наблюдается выработка антител IgE, направленных против аутоантигенов (аутоаллергенов), например тиреоидной пероксидазы (ТРО) и IL-24 [4, 23].

В последнее десятилетие прошлого века были выявлены данные, указывающие на роль аутоантител IgE в развитии ХСК. В последующем было проведено рандомизированное контролируемое исследование омализумаба при лечении ХСК (исследование X-CUISITE) [18], давшее положительный результат и толчок к дальнейшему изучению данной проблемы.

Вместе с дальнейшими исследованиями распространенности, роли и значимости аутоантител IgE у пациентов с ХСК, эффективности омализумаба были изучены эндотипы крапивницы: аутоиммунный I типа или аутоаллергический [4, 12, 23].

По данным исследований Mauger M. и соавт., у пациентов с ХСК с повышенным уровнем IgE-

анти-ТРО наблюдается быстрый положительный ответ на прием омализумаба [18]. Исследование, проведенное Zhang L. и соавт., продемонстрировало, что IgE-анти-ТРО является независимым предиктором резистентной к антигистаминным препаратам ХСК [25].

Роль нацеленных на тучные клетки и активирующих аутоантител IgG к IgE или к его высокоаффинному рецептору FcεRI в патогенезе ХСК известна уже более 30 лет. Впервые сообщалось в 1988 году, что пациенты с ХСК могут иметь гистамин-высвобождающие аутоантитела IgG против IgE, была проведена демонстрация образования волдырей в месте внутривенной инъекции аутологичной сыворотки в группе пациентов с ХСК [8].

При дальнейшем изучении механизмов развития ХСК идентифицирован IIb тип ХСК, характеризующийся антителозависимым процессом, при котором выявляются специфические антитела IgG к IgE или к его высокоаффинному рецептору FcεRI на тучных клетках [14]. Позднее пациенты с ХСК, у которых имеются аутоантитела IgG, были отнесены к аутоиммунному эндотипу типа IIb, отличному от типа IIa, включающему цитолитическое разрушение клеток-мишеней [12].

Тип IIb оставался недостаточно изученным в течение многих лет. Причины этого включают редкую доступность иммуноанализа для выявления IgG-анти-IgE и IgG-анти-FcεRI, а также то, что не все IgG-анти-IgE и IgG-анти-FcεRI являются функциональными, т. е. активируют тучные клетки и вызывают высвобождение медиаторов [5].

Недавно проведенное международное исследование «Профилирование крапивницы для идентификации подтипов» (PURIST) [24] было первым, в котором среди значительной популяции пациентов с ХСК были оценены 3 определяющих признака типа IIb, а именно: наличие положительного результата теста с аутологичной сывороткой, положительный иммуноанализ на IgG-анти-FcεRI или IgG-анти-IgE и положительный результат теста на базофилы (тест активации базофилов и/или анализ высвобождения гистамина базофилами) [15].

Результаты исследования PURIST показали, что менее 10% пациентов имеют тип IIb ХСК и что у них, как правило, наблюдается более тяжелое течение заболевания, низкий уровень общего IgE и высокий уровень аутоантител к тиреоидной пероксидазе [24].

За последнее десятилетие появилось несколько дополнительных маркеров ХСК типа Пб, включая ночные симптомы, эозинопению и низкие уровни общего IgA [11, 16, 22].

Кроме того, Kolkhir P. и соавт. показали взаимосвязь развития ХСК типа Пб с плохим и/или медленным ответом пациентов на традиционное лечение антигистаминными препаратами и омализумабом [13].

В условиях клинической практики пациенты с ХСК получают терапию в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по лечению крапивницы [1], согласно алгоритму действий врача. У пациентов с ХИК симптомы заболевания купируются с трудом, из-за особенных механизмов развития этого варианта заболевания. Так, первая линия терапии H1-антигистаминные препараты второго поколения (АГ 2-го поколения) в стандартной дозе, по данным литературы эффективны менее чем у 50% пациентов с ХСК. Увеличение дозы АГ 2 поколения улучшает реакцию на лечение. Однако у каждого третьего-четвертого пациента по-прежнему сохраняются симптомы [9, 26]. Терапия третьей линии, омализумаб, моноклональное антитело против IgE, более эффективна, а уровень полного ответа колеблется от 26% до 83%, как показано в нескольких исследованиях, включая XCUISTE, ASTERIA [19]. Некоторым пациентам, не отвечающим на омализумаб, помогает циклоспорин, терапия четвертой линии.

В последние годы были описаны специфические маркеры, включая клинические и лабораторные параметры ХСК, которые могут предсказать ответ на лечение у пациентов при ХСК [2].

Показано, что высокая активность заболевания, наличие С-реактивного белка (CRP), D-димера, сопутствующая хроническая индуцируемая крапивница и предыдущее лечение кортикостероидами являются маркерами отсутствия или плохой реакции на АГ 2-го поколения. Низкие уровни общего IgE являются маркером отсутствия или плохой реакции на омализумаб. Положительные результаты анализа высвобождения гистамина базофилами и низкие уровни общего IgE являются маркерами хорошего ответа на циклоспорин [2, 26].

Несмотря на прогресс в терапии пациентов с ХСК и описание предикторов эффективности лечения для каждой ступени, в реальной клинической практике мы встречаемся с трудностями при ведении этих пациентов. Одной из проблем является рецидивирование симптомов крапивницы после окончания лечения омализумабом,

что негативно влияет на комплаентность пациентов и их психоэмоциональный фон, особенно при развитии тяжелого обострения, когда требуется повторное назначение омализумаба для купирования симптомов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов ХСК, средний возраст $42,14 \pm 15,32$ лет, среди которых женщин – 10 (71,4%), мужчин – 4 (28,6%).

Для анализа были отобраны карты пациентов с возобновлением симптомов крапивницы после окончания лечения омализумабом (3 степени терапии). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 10 пациентов, у которых симптомы крапивницы стали поддаваться контролю приемом антигистаминных препаратов (переход на 1-ю ступень терапии) и 2-я группа – 4 пациента, которым потребовалось повторное назначение омализумаба (возврат на 3-ю ступень лечения). Всем пациентам проводился стандартный объем обследования, проводимый в реальной клинической практике согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ 2023 г., с целью поиска возможных маркеров тяжести рецидивов ХСК после отмены терапии омализумабом. Проанализированы данные анамнеза, включая длительность ХСК, активность крапивницы по UAS7, сочетание ХСК с развитием ангиоотека, наличие сопутствующей аллергологической патологии (аллергический ринит, бронхиальная астма, непереносимость лекарственных препаратов), наличие аутоиммунных заболеваний. Среди лабораторных показателей рассмотрены показатели общего анализа крови, уровень CRP, общего IgE, наличие антител к ТРО.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США) с определением средних величин (M) и квадратичного отклонения (m).

Результаты и обсуждение

Проведен анализ амбулаторных карт 14 пациентов (4 мужчины, 10 женщин) в возрасте от 17 до 78 лет (в среднем $42,14 \pm 15,32$ лет) с возобновлением симптомов крапивницы после окончания лечения омализумабом.

Исходно у всех пациентов ХСК имела тяжелое течение, активность крапивницы до начала терапии по UAS7 оценивалась $25,7 \pm 8,65$ в 1-й группе

и $36,5 \pm 6,18$ во 2-й группе. В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по лечению крапивницы [1] по данным амбулаторных карт пациенты получали H₁-антигистаминные препараты второго поколения в стандартной дозе, из-за отсутствия эффекта доза антигистаминных препаратов была увеличена до 4-кратной, затем были переведены на третью ступень терапии ХСК. Пациенты обеих групп на 1-ю и 2-ю ступени терапии получали СГКС: 70% (n = 7) в 1-й группе и 100% (n = 4) во второй группе, причем длительность использования СГКС среди пациентов 2-й группы составляла несколько месяцев в год.

Выраженность симптомов ХСК при рецидиве была различной. У большей части пациентов – 71,4% (n = 10) симптомы ХСК купировались антигистаминными препаратами 2-го поколения в стандартной дозе, таким образом, отмечено уменьшение тяжести течения ХСК и пациенты перешли на 1-ю ступень терапии. Однако в 28,6% (n = 4) – выраженность симптомов потребовала назначения СГКС в высоких дозах и в последующем эти пациенты продолжили получать лечение омализумабом.

Средняя продолжительность ХСК у пациентов, которым потребовалось повторное назначение омализумаба, была несколько выше и составила $8,25 \pm 6,18$ лет, у пациентов 1-й группы – $5,6 \pm 3,35$ лет. Развитие ангиоотека наблюдалось одинаково часто в обеих группах – 80% (n = 8) и 75% (n = 3) соответственно, а другие формы крапивницы, в том числе индуцируемая крапивница, отмечена только у 30% (n = 3) среди пациентов 1-й группы.

Частота коморбидных атопических заболеваний составила: аллергический ринит – 30% (n = 3) в 1-й группе и 25% (n = 1) во 2-й группе, бронхиальная астма 30% (n = 3) в 1-й группе, сочетание двух заболеваний – 20% (n = 2) в 1-й группе. Среди пациентов с атопией проведен анализ сенсibilизации по группам аллергенов. Среди ингаляционных аллергенов одинаково часто имела сенсibilизация к пыльцевым аллергенам – 20% (n = 2) в 1-й группе и 25% (n = 1) во 2-й группе. Наличие лекарственной гиперчувствительности к НПВП выявлялось одинаково часто – 20% (n = 2) в 1-й группе и 25% (n = 1) во 2-й группе.

В соответствии с клиническими рекомендациями у пациентов с ХСК проводился анализ сопутствующих аутоиммунных заболеваний – в 1-й группе у 20% (n = 2) выявлена аутоиммунная патология щитовидной железы и во 2-й группе у

25% (n = 1) имелся аутоиммунный увеит (тяжелое, прогрессирующее течение).

Лабораторные анализы, выполняемые при ХСК, включали общий анализ крови (ОАК), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (CRP). У всех пациентов общий анализ крови находился в пределах референсных значений. Что касается тестирования СОЭ (n = 14), ни у одного из пациентов не было выявлено отклонений от нормы (1–20 мм/ч). Выявлена тенденция к различию в уровне CRP. В 1-й группе CRP был отрицателен или незначительно повышен у 40% (n = 4), во второй группе отмечено умеренное и значительное повышение уровня CRP у 50% пациентов (n = 2).

Не выявлено различий в уровне общего IgE в обеих группах, средний уровень общего IgE составил $237,3 \pm 94,43$ МЕ/мл и 238 ± 49 МЕ/мл соответственно.

Доказательства наличия маркеров аутоиммунитета (положительные антитела к тиреоидной пероксидазе) были обнаружены у 20% (n = 2) в 1-й группе и 25% (n = 1) во 2-й группе пациентов.

Таким образом, не было выявлено тенденции к зависимости тяжести рецидивов ХСК после отмены омализумаба с возрастом, полом, длительностью заболевания, наличием сопутствующих аллергических заболеваний, наличием лекарственной гиперчувствительности.

По данным исследований высокий UAS7 является предиктором менее благоприятного ответа на антигистаминные препараты [26]. UAS7 – показатель, который оценивает активность заболевания и реакцию на лечение на основе количества волдырей и интенсивности зуда. У пациентов с высокой активностью заболевания отмечена тенденция к более тяжелому течению рецидивов ХСК.

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ по крапивнице короткие курсы пероральных ГКС рекомендуются в случае тяжелого обострения ХСК. Однако всем пациентам, которым потребовалось повторное назначение омализумаба, на 1-й и 2-й ступенях терапии СГКС назначались длительно, что уже на начальных этапах лечения указывает на необходимость перевода пациентов на более эффективную терапию.

CRP является чувствительным маркером воспаления, и до трети пациентов с ХСК имеют повышенный уровень CRP [10]. В ряде ретроспективных исследования показано, что уровни CRP выше у пациентов, не ответивших на АГ препараты [10]. Высокие уровни CRP были связаны с положительным результатом кожного теста с

аутологичной сывороткой, высокой активностью крапивницы и повышением маркеров воспаления и коагуляции [20]. Возможно высокой активностью крапивницы можно объяснить значительное повышение уровня CRP во 2-й группе пациентов.

Многочисленные исследования подтверждают, что низкие уровни общего IgE являются предиктором отсутствия ответа или плохого ответа на омализумаб. Показано, что пороговый уровень для пациентов, не ответивших на лечение, был установлен на уровне 42 кUA/л. [17]. Однако не отмечено наличия связи уровня общего IgE и тяжести рецидива ХСК.

Учитывая наличие у каждого четвертого наблюдаемого пациента аутоиммунной патологии, для исключения аутоиммунной ХСК типа IIb возможно проведение этим пациентам анализа высвобождения гистамина базофилами, как маркера функциональных аутоантител IgG, кожного теста с аутологичной сывороткой, маркера аутореактивности, и наличия аутоантител IgG против FcεR1α при оценке методом иммуноанализа [12].

Тяжесть рецидивов после лечения омализумабом не зависела от продолжительности ХСК, наличия сопутствующих аллергических заболеваний, лекарственной гиперчувствительности или демографических данных пациента. Возможно, высокий исходный уровень UAS7 указывают на более агрессивное развитие рецидива ХСК.

Выводы

Поиск и изучение предикторов ответа на лечение ХСК остаются актуальной задачей. Существуют клинические и биохимические предикторы отсутствия ответа на антигистаминные препараты, омализумаб, циклоспорин. Необходимы дальнейшие исследования для выявления дополнительных факторов, которые могут повлиять на лечение и прогноз течения ХСК. Использование этих предикторов поможет выделить группы пациентов для раннего перехода на более эффективные методы лечения, что позволит оптимизировать и персонифицировать тактику ведения пациентов с ХСК.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Крапивница. 2023 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Hives. 2023. [Electronic resource]. Access mode: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/470.html. (In Russ.)]
2. Переверзина Н.О., Грибалева Е.О., Алленова А.С., Скандер Д.М., Колхир П.В. Потенциальные маркеры ответа на лечение у больных хронической спонтанной крапивницей // Лечащий врач, 2020. № 11. С. 27-31. [Pereverzina N.O., Gribaleva E.O., Allenova A.S., Skander D.M., Kolkhir P.V. Potential markers of response to treatment of patients with chronic spontaneous urticaria. *Lechashchiy Vrach = Attending Doctor*, 2020, no. 11, pp. 27-31. (In Russ.)]
3. Altrichter S., Frischbutter S., Fok J.S., Kolkhir P., Jiao Q., Skov P.S., Metz M., Church M.K., Maurer M. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, pp. 1510-1516.
4. Altrichter S., Peter H.J., Pisarevskaja D., Metz M., Martus P., Maurer M. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 4, e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794.
5. Asero R., Tedeschi A., Lorini M., Salimbeni R., Zanoletti T., Miodonna A. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. *Clin. Exp. Allergy*, 2021, Vol. 31, pp. 1105-1110.
6. Elias J., Boss E., Kaplan A.P. Studies of the cellular infiltrate of chronic idiopathic urticaria: prominence of T-lymphocytes, monocytes, and mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, Vol. 78, pp. 914-918.
7. Fricke J., Ávila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M., Zuberbier T., Keil T. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy*, 2020, Vol. 75, pp. 423-432.

8. Grattan C.E., Wallington T.B., Warin R.P., Kennedy C.T., Bradfield J.W. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria--a clinical, immunological and histological evaluation. *Br. J. Dermatol.*, 1986, Vol. 114, pp. 583-590.
9. Guillen-Aguinaga S., Jauregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., Guillen-Grima F., Ferrer M. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.*, 2016, Vol. 175, no. 6, pp. 1153-1165.
10. Kolkhir P., Altrichter S., Hawro T., Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*, 2018, Vol. 73, no. 4, pp. 940-948.
11. Kolkhir P., Church M.K., Altrichter S., Skov P.S., Hawro T., Frischbutter S., Metz M., Maurer M. Eosinopenia, in chronic spontaneous urticaria, is associated with high disease activity, autoimmunity, and poor response to treatment. *J Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, pp. 318-325.
12. Kolkhir P., Church M.K., 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, Vol. 139, no. 6, pp. 1772-1781.
13. Kolkhir P., Kovalkova E., Chernov A., Danilycheva I., Krause K., Sauer M., Autoimmune chronic spontaneous urticaria detection with IgG anti-TPO and total IgE. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 11, pp. 4138-4146.e8.
14. Kolkhir P., Muñoz M., Asero R., Ferrer M., Kocatürk .E, Metz M., Xiang Y.K., Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 149, no. 6, pp. 1819-1831.
15. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M., Knol E.F., Maurer M., Raap U. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*, 2013, Vol. 68, pp. 27-36.
16. Marcelino J., Baumann K., Skov P.S., Pereira Santos M.C., Wyrosiak I., Scheffel J. What basophil testing tells us about CSU patients – results of the CORSA study. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 742470. doi:10.3389/fimmu.2021.742470.
17. Marzano A.V., Genovese G., Casazza G. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2019, Vol. 33, no. 5, pp. 918-924.
18. Maurer M., Altrichter S., Bieber T., Biedermann T., Brautigam M., Seyfried S. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 128, pp. 202-209.e5.
19. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: a retrospective clinical analysis. *J. Dermatol. Sci.*, 2014, Vol. 73, no. 1, pp. 57-62.
20. Montjoye L., Darrigade A.S., Gimenez-Arnau A., Herman A., Dumoutier L., Baeck M. Correlations between disease activity, autoimmunity and biological parameters in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 53, no. 2, pp. 55-66.
21. Natbony S.F., Phillips M.E., Elias J.M., Godfrey H.P., Kaplan A.P. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, Vol. 71, pp. 177-183.
22. Sauer M., Scheffel J., Frischbutter S., Kolkhir P., Xiang Y., Siebenhaar F. Lower IgA levels in chronic spontaneous urticaria are associated with lower IgE levels and autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 657211. doi: 10.3389/fimmu.2021.657211.
23. Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., Preusse P., Freier D., Church M.-K. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 142, pp. 876-882.
24. Schoepke N., Asero R., Ellrich A., Ferrer M., Gimenez-Arnau A., Grattan C.E.H. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy*, 2019, Vol. 74, pp. 2427-2436.
25. Zhang L., Qiu L., Wu J., Qi Y., Wang H., Qi R. IgE and IgG anti-thyroid autoantibodies in Chinese patients with chronic spontaneous urticaria and a literature review. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2022, Vol. 14, pp. 131-142.

26. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018, Vol. 73, pp. 1393-1414.
27. Zuberbier T., Latiff A.H.A., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D. The International EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2022, Vol. 77, pp. 734-766.

Авторы:

Удовиченко Е.Н. — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Перфилова И.А. — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов, Россия

Authors:

Udovichenko E.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Perfilova I.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, V. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

Поступила 31.03.2024
Отправлена на доработку 06.04.2024
Принята к печати 18.04.2024

Received 31.03.2024
Revision received 06.04.2024
Accepted 18.04.2024