

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-02>

Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и прогностические маркеры

Е.В. Бурыгина,
Я.И. Козлова, кандидат медицинских наук,
Н.Н. Клишко, доктор медицинских наук, профессор
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: katerina.prokura@gmail.com

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – заболевание, связанное с дегрануляцией тучных клеток и появлением волдырей, зуда и (или) ангиоотеков в течение >6 нед при отсутствии специфических триггеров. Медико-социальное значение ХСК обусловлено широкой распространенностью, развитием преимущественно у лиц трудоспособного возраста, выраженным снижением качества жизни пациентов и высоким уровнем затрат на лечение. Иммунопатогенетические механизмы развития ХСК могут существенно варьировать у разных больных. Поиск новых клинических и лабораторных маркеров ХСК, способных помочь определить лучший терапевтический подход, отследить изменения в активности заболевания, предсказать ответ на терапию, является актуальной задачей современной медицины.

Ключевые слова: аллергология, дерматология, хроническая спонтанная крапивница, маркеры, прогноз, эффективность терапии.

Для цитирования: Бурыгина Е.В., Козлова Я.И., Клишко Н.Н. Хроническая спонтанная крапивница: диагностические и прогностические маркеры. *Врач.* 2020; 31 (7): 10–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-02>

Хроническая крапивница (ХК) – заболевание, характеризующееся появлением уртикарных элементов сыпи и (или) ангиоотеков, которые сохраняются в течение >6 нед [1, 2]. Уртикарные элементы, которые возникают у больных, аналогичны таковым после ожога крапивой. Волдырь представляет собой ограниченный отек сосочкового слоя дермы, особенностью которого является быстрое разрешение в течение 24 ч без формирования вторичных элементов. Крапивница может иметь любую локализацию, включая волосистую часть головы, ладони и подошвы. Высыпания сочетаются с ангиоотеком или протекают без него.

Большую часть больных ХК составляют больные хронической спонтанной крапивницей (ХСК), при которой триггер заболевания отсутствует [1, 2]. Также выделяют хроническую индуцируемую крапивницу (ХК_{инд}), симптомы которой возникают при воздействии холода, солнечного излучения, давления, физической нагрузки и других провоцирующих факторов [1, 2].

ХСК – более распространенное заболевание, чем считали ранее. По данным современных исследователей, частота ХСК в популяции варьирует от 0,5 до 1% [2, 3]. В среднем продолжительность заболевания составляет от 3 до 5 лет, однако у некоторых пациентов симптомы заболевания остаются на протяжении последующих 10 лет и более [4]. Выраженный зуд, нарушение сна, а также длительное упорное течение заболевания приводят к утрате трудоспособности и значительному снижению качества жизни больных [1, 2].

Для ХСК характерен сложный патогенез, единая концепция которого в настоящее время отсутствует, что определяет особую актуальность изучения этой проблемы. Ключевыми клетками в развитии любых форм крапивницы считают тучные клетки (ТК) и базофилы. Гистамин и другие медиаторы, такие как фактор активации тромбоцитов и цитокины, высвобождаемые из активированных ТК кожи, приводят к активации сенсорных нервных окончаний, вазодилатации, экстравазации плазмы и привлечению других клеток в кожу [1]. На сегодняшний день крапивницу считают гетерогенным заболеванием и рассматривают несколько теорий патогенеза, описывающих возможные гистамин-высвобождающие факторы.

Ряд ученых предлагают концепцию ХСК как аутоиммунного заболевания. Клинически аутоиммунная ХСК характеризуется более тяжелым течением [5, 6]. В настоящее время выделяют 2 эндотипа болезни [2, 5]:

- тип I связан с наличием аутоантител класса IgE к аутоаллергенам;
- тип II обусловлен аутоантителами класса IgG к собственным IgE или высокоаффинным IgE рецепторам (FcεR1), расположенным на ТК [2, 5].

Опубликованные данные о выявлении >200 специфических аутоантител класса IgE к различным антигенам собственного организма подтверждают наличие аутоаллергии у больных ХСК. Наиболее распространенными для пациентов с ХСК считаются аутоантитела IgE к интерлейкину-24 [7].

Кроме того, существует теория активации коагуляционного каскада, в результате которого образуются гистамин-высвобождающие факторы, отличные от IgE и аутоантител, например, такие, как тромбин, приводящие к дегрануляции ТК. Ученые активно изучают роль компонентов комплемента C3a, C4a, C5a, функционирующих как анафилотоксины [8].

Также следует помнить о неиммунных механизмах, обусловленных воздействием радиоконтрастных веществ, опиатов, нейропептидов и некоторых пищевых продуктов, которые способны напрямую активировать ТК.

Основным принципом фармакологического лечения ХК является контроль и полное купирование симптомов [1, 2]. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), Европейской глобальной сети по аллергии и бронхиальной астме (GA2LEN), Европейского дерма-

тологического форума (EDF), Всемирной организации по аллергии (WAO), Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), ступенчатый алгоритм медикаментозного лечения для всех подтипов ХК один [1, 2]. Лечение начинают с применения антигистаминных препаратов II поколения (H1-АГ) в стандартных дозах. Однако симптомы заболевания могут сохраняться. При отсутствии положительной динамики возможно увеличивать дозу H1-АГ в 4 раза [1, 2]. Эффективность оценивают в течение 2–4 нед. Если на фоне проводимой терапии пациента продолжают беспокоить уртикарные высыпания, рекомендован переход на 3-ю ступень терапии, которая предусматривает добавление омализумаба. При неадекватном контроле симптомов на фоне терапии H1-АГ II поколения и омализумабом возможно назначение циклоспорина А.

Таким образом, принципы ведения больных ХК в клинической практике не учитывают особенностей патогенеза заболевания у отдельных групп пациентов. Известно, что концепция персонализированной медицины подразумевает выбор адекватной терапии на основании понимания механизмов заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Учитывая гетерогенность крапивницы, в лечении больных необходим именно такой, современный, подход. В обзоре обсуждаются маркеры, которые способны помочь отследить изменения в активности заболевания, подтвердить диагноз или предсказать ответ на терапию. Поиск осуществлен в базах данных PubMed, Medline, eLibrary по следующим терминам: chronic urticaria, chronic spontaneous urticaria, chronic idiopathic urticaria, biomarker, prognosis, хроническая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, хроническая идиопатическая крапивница, биомаркеры, прогноз. Глубина поиска – 10 лет.

МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ, ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Оценка активности и тяжести болезни при ХСК является непростой задачей в связи с наличием субъективных и объективных параметров. Поскольку симптомы ХСК достаточно вариабельны в течение суток, оценить активность болезни при обычном осмотре не всегда возможно. Кроме того, нет общепринятых критериев оценки тяжести заболевания, и многие клиницисты под тяжестью течения ХСК подразумевают активность болезни и успешность терапевтического контроля.

Для клинической практики ЕААСИ рекомендован индекс недельной активности крапивницы (UAS7), при котором оценивают сумму баллов, отражающую ежедневное количество волдырей (0 – нет волдырей; 1 – <20 волдырей; 2 – 20–50 волдырей; 3 – >50 волдырей) и интенсивность зуда (0 – нет; 1 – есть, но не беспокоит; 2 – зуд беспокоит, но мешает активности; 3 – зуд мешает дневной активности и сну) [1, 2]. Согласно оценке результатов по UAS7, активность крапивницы можно разделить на:

- низкую, хорошо контролируемую (1–6 баллов);
- умеренную (7–15 баллов);
- среднюю (16–27 баллов);
- высокую (28–42 балла) [9].

С целью более объективной оценки степени активности, тяжести течения и прогноза ХСК выделены определенные клинические и лабораторные параметры, а также и их сочетания. Данные представлены в табл. 1.

Клинические данные

Возраст и пол. Средний возраст больных ХСК варьирует от 25 до 55 лет [6, 8]. Ряд авторов указывают, что существует обратная связь между возрастом и степенью

тяжести крапивницы. Установлено, что у пациентов моложе 19 лет снижение качества жизни, повседневной активности не так выражено [8, 10]. Начало заболевания после 45 лет ассоциировано с более тяжелым течением ХСК [6].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, большинство больных ХСК – это женщины в возрасте 20–59 лет [8, 10], что позволяет рассматривать женский пол в качестве прогностического фактора более длительного течения болезни и более выраженного снижения качества жизни. По данным E. Amsler и соавт. [11], ХСК у женщин чаще возникает после пубертатного периода, течение болезни ухудшается на фоне беременности, а симптомы могут быть спровоцированы гормональными контрацептивами. Однако роль женских половых гормонов в патогенезе ХСК в настоящее время не подтверждена, их рассматривают только в качестве провокационного фактора у небольшой группы больных.

Однако роль женских половых гормонов в патогенезе ХСК в настоящее время не подтверждена, их рассматривают только в качестве провокационного фактора у небольшой группы больных.

Продолжительность заболевания и сопутствующая патология. Известно, что тяжесть ХСК и продолжительность высыпаний взаимосвязаны. Как правило, течение заболевания легче и эффективность терапии выше у больных, длительность ХСК у которых составляет <1 года [6, 12]. Также продолжительность заболевания прямо коррелирует с наличием ангиоотечек, сочетанием с ХК_{инд}, сопутствующими атопическими заболеваниями, патологией щитовидной железы и артериальной гипертензией [8, 10].

Среди сопутствующих коморбидных состояний также следует отдельно выделить МС, который у больных ХСК рассматривают в качестве независимого прогностического фактора неконтролируемого течения крапивницы [10]. Взаимосвязь МС с более тяжелым течением ХСК можно объяснить участием системного воспаления в патогенетических механизмах обеих нозологий. Следовательно, выявление МС у больных ХСК может способствовать его своевременной коррекции и улучшению течения основного заболевания.

Влияние сопутствующей терапии на активность и течение крапивницы также представляет значительный интерес. Наиболее частым медикаментозным триггером при различных типах ХК является НПВП. Обостре-

Таблица 1
Маркеры тяжести и прогноза течения ХСК

Table 1
The markers of severity and prognosis of the course of chronic spontaneous urticaria

Параметр	Легкое течение, благоприятный прогноз	Тяжелое течение, неблагоприятный прогноз	Ссылки
Возраст	Молодые пациенты	Старше 45 лет	[6, 8, 10]
Пол	Мужчины	Женщины	[8, 10]
Продолжительность болезни	Менее 1 года	Более 1 года	[6, 12]
Ангиоотеки	Отсутствие	Наличие	[8, 10]
Сочетание с ХК _{инд}	–	+	[6, 8, 10]
МС	Отсутствие	Наличие	[10]
Непереносимость НПВП	Не связано	Есть связь	[13]
Тест с аутосыывороткой	Отрицательный	Положительный	[8, 16]
Количество эозинофилов	Норма или повышение	Эозинопения	[18]
Количество базофилов	Норма или повышение	Базопения	[17, 18]
Средний объем тромбоцитов (MPV)	Норма	Повышение	[21, 22]
СРБ	Норма	Повышение	[22, 23, 24]
D-димер	Норма	Повышение	[22, 25]
Фрагменты протромбина 1+2	Норма	Повышение	[22, 25]
ИЛ6	Норма	Повышение	[8, 26]
ИЛ17	Норма	Повышение	[27, 28]
ИЛ18	Норма	Повышение	[27, 28]
ИЛ23	Норма	Повышение	[27, 28]
ФНО α	Норма	Повышение	[27, 28]
Металлопротеиназа-9	Норма	Повышение	[8, 23]
Трансглутаминаза-2	Норма	Повышение	[30]
Экспрессия CD203c на ТК	Норма	Повышение	[31]
Витамин D	Норма	Низкий уровень	[32]
Липокалин-2	Повышение	-	[33]

Примечание. МС – метаболический синдром; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ – С-реактивный белок; ИЛ – интерлейкины; ФНО α – фактор некроза опухоли- α .

ния, связанные с применениями ацетилсалициловой кислоты и НПВП, могут указывать на более тяжелое и продолжительное течение ХСК [13]. Резистентность к повышенным дозам антигистаминных препаратов также свидетельствует о более тяжелом течении болезни [14].

Лабораторные данные

Тест с аутологичной сывороткой. Согласно рекомендациям ЕААСI, в расширенную диагностическую программу при ХСК включен внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (ТАС) [1]. По данным разных исследователей, при внутрикожном введении аутологичной сыворотки формирование волдыря и гиперемии отмечают у 4–76% пациентов с ХСК [15]. Такая разница может быть связана с особенностью отбора пациентов, методологией и интерпретацией результатов пробы [14]. ХСК, ассоциированная с положительным ТАС, считается аутореактивной. Механизмы, лежащие в основе кожной аутореактивности при ХСК, недостаточно изучены.

ТАС обладает невысокой специфичностью, однако некоторые исследователи рассматривают его в качестве доступного метода скрининга аутоантител к IgE и высокоафинному рецептору FcεR1 [1, 2]. Положительный результат теста ассоциирован с активным и более продолжительным течением болезни, низким количеством базофилов [16].

Однако некоторые исследователи считают, что результаты ТАС не имеют достаточного уровня доказательности для составления прогноза течения заболевания, но могут иметь значение в комплексной оценке прогностических факторов ответа на терапию [8].

Изменения в клиническом анализе крови. Большой интерес для оценки течения ХСК представляет рутинный клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой. Для больных ХК характерно снижение количества базофилов и эозинофилов в периферической крови [17, 18].

Базопения у пациентов с ХК была впервые описана почти 60 лет назад [19]. В настоящее время функциональные нарушения базофилов, обусловленные дефектами в сигнальных механизмах активации, рассматривают среди основных патогенетических механизмов ХК [20]. По данным E. Grattan и соавт. [17], уменьшение количества базофилов в крови ассоциировано с тяжелым течением заболевания. Это может быть следствием активного перемещения клеток из кровотока в ткани. На современном этапе базофилы являются возможной мишенью таргетной терапии ХК.

Базопения при ХСК нередко сочетается со снижением количества эозинофилов. Так, эозинопения выявляется у 10% пациентов с ХСК, ассоциируется с женским полом, высокой активностью болезни, положительным ТАС и положительным тестом высвобождения гистамина из базофилов [18].

Как известно, в патогенезе воспалительных и аутоиммунных процессов могут участвовать активированные тромбоциты [21, 22]. В клиническом анализе крови пациента с ХСК необходимо обратить внимание на показатель среднего объема тромбоцита (MPV). По результатам нескольких исследований [21, 22] существует положительная корреляция между повышенным уровнем MPV и активностью ХСК у пациентов с положительным ТАС. Увеличение среднего объема тромбоцита может являться потенциальным маркером активности заболевания, при котором тромбоциты косвенно указывают на системное воспаление [22].

C-реактивный белок. Важным биомаркером активности заболевания, а также ответа на терапию является СРБ, который отражает системную воспалительную реакцию организма и способен активировать систему комплемента по классическому пути [21, 23, 24]. Несколько клинических исследований показали повышение СРБ у больных ХСК, особенно при положительном ТАС, что значительно коррелировало с другими провоспалительными биомаркерами (например, СОЭ, ИЛ6) и активностью болезни [23, 24]. По результатам крупного когортного исследования высокие показатели СРБ ассоциированы с активностью крапивницы, снижением качества жизни, положительным ТАС и гипертонией [23].

D-димер и фрагменты протромбина 1+2. Известно, что в патогенезе ХСК определенную роль играют нарушения коагуляции и активации фибринолиза [25]. Фрагменты протромбина 1+2 являются маркерами образования тромбина, а D-димер – маркером образования фибрина и последующей его деградации. Фрагменты протромбина 1+2 и D-димер у некоторых пациентов с ХСК значительно повышены, а их уровни коррелируют с активностью заболевания [22]. В исследовании R. Asero и соавт. [25] повышение D-димера наблюдали у 50% пациентов с тяжелым течением ХСК. Таким образом, вклад системы свертывания крови в патогенез ХСК требует дальнейшего изучения с перспективой разработки патогенетически эффективной терапии коагуляционных нарушений у больных ХК.

Цитокины. Выраженная системная воспалительная реакция при ХК описана многими авторами [8, 10, 24, 26]. Одним из важных провоспалительных цитокинов для ХСК является ИЛ6, который обладает плеiotропным действием и индуцирует биосинтез белков острой фазы в печени. Его значительное повышение выявлено у больных ХСК параллельно с СРБ. Уровни ИЛ6 различались у пациентов с умеренным/тяжелым и легким течением болезни, а также в фазах активного течения крапивницы и ремиссии [26].

Среди других потенциальных биомаркеров активности ХСК и важных патогенетических звеньев рассматривают ИЛ17, ИЛ18, ИЛ23 и ФНОα, уровни которых коррелируют с активностью заболевания [27, 28]. При

ХСК также отмечают повышение уровня ИЛ31, который является провоспалительным цитокином, ответственным за клеточную пролиферацию и ремоделирование тканей, а также развитие зуда. Однако прямой связи ИЛ31 с активностью заболевания в настоящее время не выявлено [29].

Металлопротеиназа-9 и трансглутаминаза-2. При ХСК отмечают повышение в сыворотке крови металлопротеиназы-9 (ММР-9) – фермента, ответственного за ремоделирование тканей и способного расщеплять коллаген, провоспалительные хемокины и цитокины. ММР-9 вырабатывается макрофагами, нейтрофилами, Т-клетками и ТК и принимает непосредственное участие в воспалительном процессе. В некоторых работах показана связь ее уровня с активностью заболевания [8, 23]. Однако роль ММР-9 в патогенезе и возможное значение для диагностики ХСК требует дальнейшего изучения.

Трансглутаминаза-2 (ТГ-2) – фермент, участвующий в посттрансляционной модификации белков, усилено экспрессируется и высвобождается из ТК пациентов с ХСК [30]. Роль ТГ-2 в патогенезе ХСК неясна и возможно, связана с усилением продукции IgE В-клетками. В исследовании Y. Вае и соавт. показано, что увеличение сывороточной активности ТГ-2 пропорционально тяжести течения крапивницы. Кроме того, при применении омализумаба отмечено снижение уровня данного фермента [30].

Маркеры активации базофилов. Определение активационных маркеров в тесте активации базофилов (ТАБ) является перспективным методом в диагностике ХК. В исследованиях Y. Ye и соавт. [31] обнаружена связь между увеличением экспрессии базофилами маркеров активации CD203с и клиническими признаками тяжести течения ХСК. Так, существенное увеличение количества базофилов, экспрессирующих CD203с, выявлено у больных тяжелой крапивницей по сравнению с более легкой формой и контрольной группой здоровых [31].

Витамин D. В последние годы возрос интерес к иммуномодулирующей активности витамина D и его роли в патогенезе аутоиммунных и аллергических заболеваний. Он также был предложен в качестве биомаркера, поскольку уровень витамина D у больных ХСК существенно ниже, чем у пациентов с острой крапивницей и атопическим дерматитом [32]. Однако значение этого маркера в диагностике ХСК требует дальнейшего изучения.

Липокалин-2 (ЛКН-2) является острофазовым иммунорегуляторным белком врожденной иммунной системы, который ограничивает потенциально повреждающее действие воспаления на собственные ткани организма. Отмечено повышение ЛКН-2 при ХСК, хотя его роль в патогенезе болезни до конца не определена. В исследовании H. Trinh и соавт. [33] выявлено, что уровень ЛКН-2 обратно коррелирует с активностью ХСК и может выступать в качестве маркера активности течения болезни.

МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ

Антигистаминные препараты (H1-АГ). Недостаточный ответ или резистентность ХСК к H1-АГ является характерной чертой тяжелого и продолжительного течения болезни с высокой степенью активности [6, 14, 34, 36] (табл. 2). В целом информация о показателях, по которым можно спрогнозировать благоприятный ответ на H1-АГ, достаточно ограниченная и неоднозначная. Известно, что H1-АГ-резистентная ХСК может быть ассоциирована с другими признаками тяжести заболевания – сопутствующей атопией, хроническим риносинуситом, патологией щитовидной железы и артериальной гипертензией [14, 34]. По результатам другого исследования у резистентных к H1-АГ пациентов отмечается повышение уровня C5а фракции системы комплемента, высокая активность заболевания, более длительное сохранение элементов сыпи на коже и

Маркеры прогноза эффективности терапии антигистаминными препаратами

Таблица 2

Markers for predicting the efficiency of antihistamine therapy

Table 2

Параметр	Вероятен ответ	Вероятна резистентность	Ссылки
Продолжительность болезни	Несколько месяцев	Несколько лет	[6, 14, 34, 36]
Сопутствующие заболевания (бронхиальная астма, хронический риносинусит, гипертония, патология щитовидной железы)	–	Присутствуют	[14, 34]
C5a	Норма	Повышен	[34]
Тест с аутосывороткой	Отрицательный	Положительный	[34]
Тест активации базофилов	Отрицательный	Положительный	[41]
D-димер	Норма	Повышен	[36]
C-реактивный белок	Норма	Повышен	[36]
СОЭ	Норма	Повышен	[36]
Фибриноген	Норма	Повышен	[36]
ИЛ6	Норма	Повышен	[33]
Количество эозинофилов	–	Эозинопения, особенно в сочетании с базопенией	[18]
Липокалин-2	Повышен	–	[33]

положительный ТАС [34]. Положительный ТАС и ТАБ с увеличением экспрессии базофилами маркеров активации CD203c также связаны с плохим ответом на Н1-АГ [31]. Однако по данным V. Belot и соавт. [35], результаты ТАС не позволяют спрогнозировать ответ на Н1-АГ и глюкокортикоиды.

В качестве маркеров резистентности к Н1-АГ рассматривают повышенные уровни D-димера, СРБ, СОЭ и фибриногена [36], которые ассоциированы с активным течением заболевания, низким качеством жизни и плохим ответом на стандартные дозы. Резистентность к Н1-АГ также часто наблюдается среди пациентов с эозинопенией, особенно в сочетании базопенией [18].

Уровни ЛКН-2, ФНОα, ИЛ6 и ИЛ10 значительно выше в сыворотке у рефрактерных к Н1-АГ больных ХСК, чем в группе контроля. Уровень ЛКН-2 прямо коррелирует с активностью заболевания, поэтому авторы работы предположили, что ЛКН-2 может выступать в качестве дифференциального маркера активности болезни и прогноза резистентности к Н1-АГ [33].

Омализумаб. Лечение биологическими препаратами является перспективным направлением современной терапии ХК. Омализумаб представляет собой гуманизированные рекомбинантные моноклональные анти-IgE-антитела, полученные с помощью гибридной технологии. Несмотря на высокую эффективность лечения, среди пациентов с ХСК встречаются больные с поздним ответом. Учитывая высокую стоимость лечения, решение вопроса о целесообразности назначения омализумаба требует особого внимания, поскольку приблизительно 12% больных ХСК резистентны к данному препарату [37].

По результатам различных исследований отношение к уровню общего IgE в качестве прогностического маркера ответа на терапию неоднозначно [8]. Однако многие авторы рассматривают повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови до начала терапии как благоприятный маркер ответа на введение омализумаба [38, 39].

По данным R. Asero и соавт. [40], уровень D-димера в крови прямо коррелирует с ответом на терапию омализумабом и существенно снижается даже после одного введения препарата. В исследовании S. Altrichter и соавт. выявлено снижение уровня ИЛ31 на фоне лечения моноклональными антителами [41].

По данным J. Gericke и соавт. [37], существует значительная корреляция между положительным тестом высвобождения гистамина из базофилов (ТВГБ), ТАС и периодом исчезновения симптомов после начала лечения

омализумабом. При этом положительный ТВГБ указывает на более медленный ответ на данный препарат. Можно предположить, что у таких пациентов с ХСК омализумаб действует через уменьшение экспрессии FcεRI и возможно, требует назначения более длительного курса терапии. Подтверждение роли омализумаба в снижении экспрессии FcεRI на базофилах освещено в различных исследованиях [42, 43]. G. Deza [42] и M. Metz [43] отметили высокий уровень экспрессии FcεRI в качестве предиктора хорошего ответа на терапию моноклональными антителами.

Среди прогностических маркеров возможной резистентности к омализумабу отмечают низкое количество эозинофилов или их отсутствие в крови, особенно в сочетании с базопенией [18]. Также предиктором неудовлетворительного ответа на терапию омализумабом по мнению T. Palacios и соавт. [44] можно считать сниженную способность сыворотки больных ХСК активировать на базофилах маркеры CD203c.

По недавно опубликованным данным, 54% больных с положительными антинуклеарными антителами (АНА) в крови резистентны к терапии омализумабом [45]. Титры АНА значительно отрицательно коррелируют с ответом на терапию моноклональными анти-IgE-антителами [45]. При этом наличие или отсутствие АНА в сыворотке крови не имеет никакого прогностического значения для эффективности Н1-АГ [45]. Прогностические маркеры эффективности терапии омализумабом представлены в табл. 3.

Циклоспорин А. Циклоспорин – высокоэффективный иммуномодулирующий препарат в лечении ХК, резистентной к антигистаминным препаратам. Циклоспорин ингибирует клеточноопосредованный иммунный ответ, а также Т-зависимый синтез антител, *in vitro* угнетает анти-IgE-обусловленное высвобождение гистамина из ТК и базофилов [46]. Препарат показы-

Прогностические маркеры эффективности терапии омализумабом

Таблица 3

Prognostic markers for the efficiency of omalizumab therapy

Table 3

Параметр	Вероятен ответ	Вероятна резистентность	Ссылки
Количество эозинофилов	Норма	Эозинопения, особенно в сочетании с базопенией	[18]
Тест с аутоcывороткой	Отрицательный	Положительный	[37, 38]
Тест высвобождения гистамина из базофилов	Отрицательный	Положительный	[37]
Экспрессия FcεRI	Высокий уровень	–	[42, 43]
Экспрессия CD203c	Сниженное количество на базофилах	Повышена	[44]
IgE	Повышен	Низкий	[38, 39]
Антинуклеарные антитела	Нормальный титр	Повышенный титр	[45]
D-димер	Повышен	Норма	[49]

вает хороший эффект при лечении резистентных форм ХСК, однако его нефротоксичность требует осторожности в назначении.

Хороший ответ на терапию циклоспорином отмечают при менее продолжительном течении заболевания с высокой начальной активностью [46, 47]. Согласно результатам нескольких исследований, прогностическими маркерами эффективности циклоспорина у больных ХСК также являются положительный ТВГБ [47] и положительный ТАБ с определением экспрессии CD63 и (или) CD203c [31, 46].

У. Ваек и соавт. [48] выявили, что измерение уровня D-димера может быть полезно для мониторинга клинического ответа на циклоспорин. По данным R. Asero [49], низкий базовый уровень D-димера отрицательно коррелирует с эффективностью циклоспорина, а повышенные показатели нормализуются параллельно с клиническим ответом на терапию.

По недавно опубликованным результатам исследований, прогностическим маркером ответа на циклоспорин может выступать уровень общего IgE в сыворотке крови. Так, число ответчиков на препарат среди пациентов с низким уровнем общего IgE существенно больше, чем среди больных с высоким IgE [50].

Данные о взаимосвязи результатов ТАС и эффективности терапии циклоспорином противоречивы. Поэтому ТАС в качестве предиктора терапевтического ответа не используют [46]. Также такие показатели, как уровни СРБ, СОЭ, АНА, антитиреоидные антитела, компоненты комплемента С3, С4 и циркулирующих иммунных комплексов, не показали статистически значимой связи с ответом на применение циклоспорина у пациентов с ХСК [46]. Прогностические маркеры эффективности терапии циклоспорином приведены в табл. 4.

ХСК является гетерогенной группой заболеваний по клиническим проявлениям и патофизиологическим механизмам. Несмотря на выделение возможных маркеров, которые позволяют оценить активность ХСК у пациентов, составить прогноз течения болезни

и предположить эффективность терапии, конкретных рекомендаций по их применению в настоящее время нет. Большой интерес представляет применение биомаркеров системного и локального воспаления с целью патогенетического фенотипирования ХСК. Дальнейшее изучение клинико-патогенетических особенностей заболевания будет способствовать раскрытию механизмов, приводящих к формированию различных клинических фенотипов. Выделение и валидация диагностических и прогностических маркеров ХСК позволит в будущем оптимизировать ведение больных с учетом активности, прогноза заболевания, патогенетического фенотипа и повысит эффективность дифференциальной диагностики и терапии.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/ WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018; 73: 1393–414. DOI: 10.1111/all.13397
- Данилычева И.В. Новый европейский согласительный документ по диагностике и ведению хронической крапивницы. Что нового? *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (4): 54–61 [Danilycheva I.V. New European urticaria guideline. What's new? *Russian Allergy Journal.* 2018; 15 (4): 54–61 (in Russ)].
- Lee N., Lee J.D., Lee H.Y. et al. Epidemiology of Chronic Urticaria in Korea Using the Korean Health Insurance Database, 2010–2014. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9 (5): 438–45. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.5.438
- Colgecen E., Kemal O., Gul A.I. et al. Evaluation of Etiological Factors in Patients with Chronic Urticaria. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2015; 23 (1): 36–42.
- Kolkhir P., Church M.K., Weller K. et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1772–81.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
- Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R. et al. Clinical Features of Chronic Spontaneous Urticaria that Predict Disease Prognosis and Refractoriness to Standard Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98 (7): 641–7. DOI: 10.2340/00015555-2941
- Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A. 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
- Puxeddu I., Petrelli F., Angelotti F. et al. Biomarkers In Chronic Spontaneous Urticaria: Current Targets And Clinical Implications. *J Asthma Allergy.* 2019; 12: 285–95. DOI: 10.2147/JAA.S184986
- Stull D., McBride D., Tian H. et al. Analysis of disease activity categories in chronic spontaneous/idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 1093–101. DOI: 10.1111/bjd.15454
- Sánchez-Borges M., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A. et al. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31 (6): 964–97. DOI: 10.1111/jdv.14221
- Amsler E., Aughey F., Soria A. et al. Chronic urticaria and hormones: is there a link? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (9): 1527–30. DOI: 10.1111/jdv.13644
- Hiragun M., Hiragun T., Mihara S. et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2013; 68 (2): 229–35. DOI: 10.1111/all.12078
- Sánchez-Borges M., Caballero-Fonseca F., Capriles-Hulett A. et al. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECED) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 (4): 698–701. DOI: 10.1111/jdv.12658
- Sánchez-Borges M., Tassinari S., Flores A. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2015; 62 (4): 279–86.

Таблица 4 Прогностические маркеры эффективности терапии циклоспорином		
Table 4 Prognostic markers for the efficiency of cyclosporine therapy		
Параметр	Вероятен ответ	Ссылки
Продолжительность ХСК	Несколько месяцев	[46, 47]
Начальная активность заболевания	Высокая	[46, 47]
Тест высвобождения гистамина из базофилов	Положительный	[46, 47]
Тест активации базофилов	Положительный	[31, 46]
D-димер	Повышен, снижается на фоне терапии	[48, 49]
Общий IgE	Нормальный или низкий	[50]

15. Metz M., Giménez-Arnau A., Borzova E. et al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 705–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.11.040
16. Mosquera L., Milena K., Moya Camacho B. et al. The Autologous Serum Skin Test as a Prognostic Factor for the Severity and Duration of Chronic Urticaria after five years of Follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (2): AB46.
17. Grattan C., Dawn G., Gibbs S. et al. 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: 337–41. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
18. Kolkhir P., Church M.K., Altrichter S. et al. Eosinopenia in Chronic Spontaneous Urticaria Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity and Poor Response to Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (1): 318–25.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.025
19. Rorsman H. Basopenia in urticaria. *Acta Allergol.* 1961; 16: 185–215. DOI: 10.1111/j.1398-9995.1961.tb02894.x
20. Rauber M.M., Pickert J., Holiangu L. et al. Functional and phenotypic analysis of basophils allows determining distinct subtypes in patients with chronic urticaria. *Allergy.* 2017; 72: 1904–11. DOI: 10.1111/all.13215
21. Magen E., Mishal J., Zeldin Y. et al. Increased mean platelet volume and C-reactive protein levels in patients with chronic urticaria with a positive autologous serum skin test. *Am J Med Sci.* 2010; 339: 504–8. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6ed5
22. Kolkhir P., André F., Church M.K. et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47: 19–36. DOI: 10.1111/cea.12870
23. Tedeschi A., Asero R., Lorini M. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clin Exp Allergy.* 2010; 40: 875–81. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03473.x
24. Kolkhir P., Altrichter S., Hawro T. et al. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018; 73 (4): 940–8. DOI: 10.1111/all.13352
25. Asero R. Severe CSU and activation of the coagulation/fibrinolysis system: clinical aspects. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 52 (1): 15–7. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.109
26. Kasperska-Zajac A., Grzanka A., Damasiewicz-Bodzek A. IL-6 transsignaling in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One.* 2015; 10 (12): e0145751. DOI: 10.1371/journal.pone.0145751
27. Puxeddu I., Italiani P., Giungato P. et al. Free IL-18 and IL-33 cytokines in chronic spontaneous urticaria. *Cytokine.* 2013; 61 (3): 741–3. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.01.015
28. Atwa M.A., Emara A.S., Youssef N. et al. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (4): 469–74. DOI: 10.1111/jdv.12124
29. Raap U., Wiczorek D., Gehring M. et al. Increased levels of serum IL-31 in chronic spontaneous urticaria. *Exp Dermatol.* 2010; 19 (5): 464–6. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01067.x
30. Bae Y., Kang S.H., Park J.O. et al. Serum transglutaminase 2 activity as a potential biomarker of disease severity and response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergol Int.* 2019; 69 (2): 304–6. DOI: 10.1016/j.allit.2019.10.009 [Online ahead of print]
31. Ye Y.M., Yang E.M., Yoo H.S. et al. Increased level of basophil CD203c expression predicts severe chronic urticaria. *J Korean Med Sci.* 2014; 29: 43. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.1.43
32. Woo Y.R., Jung K.E., Koo D.W. et al. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. *Ann Dermatol.* 2015; 27: 423. DOI: 10.5021/ad.2015.27.4.423
33. Trinh H.K.T., Le P.D., Ban G.Y. et al. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016; 171 (2): 102–10. DOI: 10.1159/000452626
34. Huilan Z., Bihua L., Runxiang L. et al. Features of antihistamine-resistant chronic urticaria and chronic urticaria during exacerbation. *Indian J Dermatol.* 2015; 60: 323. DOI: 10.4103/0019-5154.156458
35. Bèlot V., Desbois I., Martin L. et al. Assessment of the usefulness of autologous serum skin testing in chronic urticaria: A retrospective single-centre study of 74 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2010; 137: 444–50. DOI: 10.1016/j.annder.2010.04.014
36. Kolkhir P., Pogorelov D., Olisova O. CRP, D-Dimer, fibrinogen and ESR as predictive markers of response to standard doses of levocetirizine in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017; 49 (4): 189–92. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.05
37. Gericke J., Metz M., Ohanyan T. et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 529–30. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.07.047
38. Straesser M.D., Oliver E., Palacios T. et al. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6: 1386–8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.030
39. Weller K., Ohanyan T., Hawro T. et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018; 73: 2406–8. DOI: 10.1111/all.13586
40. Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S. et al. D-Dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017; 172: 40–4. DOI: 10.1159/000453453
41. Altrichter S., Hawro T., Hänel K. et al. Successful omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria is associated with lowering of serum IL-31 levels. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (3): 454–5. DOI: 10.1111/jdv.12831
42. Deza G., Bertolin-Colilla M., Pujol R.M. et al. Basophil Fc ϵ R1 expression in chronic spontaneous urticaria: a potential immunological predictor of response to omalizumab therapy. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97: 698–704. DOI: 10.2340/00015555-2654
43. Metz M., Staubach P., Bauer A. et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of Fc ϵ R1-positive cells in the skin. *Theranostics.* 2017; 7: 1266–76. DOI: 10.7150/thno.18304
44. Palacios T., Stillman L., Borish L. et al. Lack of basophil CD203c-upregulating activity as an immunological marker to predict response to treatment with omalizumab in patients with symptomatic chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4: 529–30. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.025
45. Ertaş R., Hawro T., Altrichter S. et al. Antinuclear antibodies are common and linked to poor response to omalizumab treatment in patients with CSU. *Allergy.* 2019; 75 (2): 468–70. DOI: 10.1111/all.14033. [Online ahead of print]
46. Kulthanan K., Subchookul C., Hunnangkul S. et al. Factors Predicting the Response to Cyclosporin Treatment in Patients With Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11 (5): 736–55. DOI: 10.4168/air.2019.11.5.736
47. Iqbal K., Bhargava K., Skov P.S. et al. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for cyclosporine responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy.* 2012; 2: 19. DOI: 10.1186/2045-7022-2-19
48. Baek Y.S., Jeon J., Kim J.H. et al. Severity of acute and chronic urticaria correlates with D-dimer level, but not C-reactive protein or total IgE. *Clin Exp Dermatol.* 2014; 39: 795–800. DOI: 10.1111/ced.12413
49. Asero R. Plasma D-dimer levels and clinical response to cyclosporine in severe chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 1401–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.016
50. Santiago L., Ferreira B., Ramos L. et al. IgE levels are negatively correlated with clinical response to cyclosporin in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2019; 180: 199–200. DOI: 10.1111/bjd.17005

CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA: MARKERS FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

E. Burygina; Y. Kozlova, Candidate of Medical Sciences; Professor **N. Klimko**, MD North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Chronic spontaneous urticaria (CSU) – is a disease associated with degranulation of mast cells and appearing of weals and/or angioedema during more than 6 weeks without specific trigger. Medical and social significance of CSU is connected with its wide distribution mostly among able-bodied population, significant life quality impairment and high treatment costs. Immune and pathogenetical mechanisms of CSU development can vary significantly among patients. Actual task of the modern medicine is a search for new clinical and laboratory markers of CSU which can help to determine better treatment approach, changes in disease activity and to predict treatment response.

Key words: chronic spontaneous urticaria, markers, prognosis, treatment efficiency.
For citation: Burygina E., Kozlova Y., Klimko N. Chronic spontaneous urticaria: markers for diagnosis and prognosis. *Vrach.* 2020; 31 (7): 10–17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-02>