

На правах рукописи

ГОЛУБЧИКОВА

Рита Николаевна

**Многофакторная характеристика больных хронической
идиопатической крапивницей на этапе стационарного
обследования**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

к.м.н. Данилычева И.В.

Москва, 2013

Оглавление

Список используемых сокращений	5
Введение	7
Цели и задачи исследования	10
Научная новизна работы	11
Практическая значимость работы	12
Глава 1. Обзор литературы	14
1.1 Определение, эпидемиология и клиническое течение ХК	14
1.2 Классификация крапивницы	16
1.3 Этиология ХК	21
1.4 Патогенез ХК	27
1.5 Обследование больных ХК	32
1.6 Общие принципы лечения больных ХК	42
1.6.1 Образовательные программы для больных ХК	43
1.6.2. Устранение причины и/или триггера	44
1.6.3. Симптоматическое лечение	46
Глава 2. Материалы и методы исследования	50
2.1 Оценка анамнеза заболевания	50
2.2 Оценка лабораторных показателей	51
2.3 Оценка данных аллергологического обследования	53
2.4 Оценка данных инструментального обследования	52
2.5 Анализ эффективности H ₁ -антигистаминной терапии	54
2.6 Статистический анализ полученных результатов	54
Глава 3. Результаты собственного исследования	56
3.1 Общая характеристика больных ХИК	56
3.2 Клиническая характеристика больных ХИК	57
3.3 Триггерные факторы ХИК	61

3.4 Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования больных ХИК	61
3.4.1 Общеклинический анализ крови	61
3.4.2 Биохимический анализ крови	64
3.4.3 Иммунологическое обследование	65
3.4.4 Исследование функционального состояния щитовидной железы и выявление повышенного уровня антител к ТГ и ТПО	68
3.4.5 Серологическое исследование инфекционных возбудителей	69
3.4.6 Выявление паразитарных инвазий	69
3.4.7 Бактериологическое исследование фекалий	70
3.4.8 Выявление хеликобактерной инфекции и результаты ЭГДС	71
3.4.9 Бактериологическое исследование отделяемого из зева	71
3.4.10 Аллергологическое обследование	72
3.4.10.1 Характеристика ХИК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой	73
3.4.11 Эффективность предшествующей H ₁ -антигистаминной терапии	75
3.4.12 Изучение факторов, связанных с тяжестью ХИК	78
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	82
4.1 Общая характеристика больных ХИК	82
4.2 Клиническая характеристика больных ХИК	83
4.3 Триггерные факторы ХИК	85
4.4. Диагностическая значимость лабораторных и инструментальных методов обследования у больных ХИК	86
4.5 Результаты аллергологического обследования у больных ХИК	92
4.5.1 Характеристика ХИК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой	92
4.6 Эффективность H ₁ -антигистаминной терапии у больных ХИК	93
4.7 Факторы, влияющие на степень тяжести ХИК	94
Выводы	95

Практические рекомендации	97
Список литературы	98

Список используемых сокращений

- АНФ – антинуклеарный фактор
АНА – антинуклеарные антитела
АО – ангиоотек
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АСЛ-О – антистрептолизин-О
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГКС – глюкокортикостероиды
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК – общеклинический анализ крови
ОРВИ – острое респираторное вирусное заболевание
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РФ – ревматоидный фактор
ТГ – тиреоглобулин
ТПО – тиреопероксидаза
ТТГ – тиреотропный гормон
УФО – ультрафиолетовое облучение
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит
ХИК – хроническая идиопатическая крапивница
ХК – хроническая крапивница
ХСК – хроническая спонтанная крапивница
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

FcεRI – высокоафинный IgE рецептор

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HLA – антигены тканевой совместимости

ICAM-1 – рецептор бета-1-интегринов

Ig A – иммуноглобулин A

Ig E – иммуноглобулин E

Ig G – иммуноглобулин G

Ig M – иммуноглобулин M

IL – интерлейкин

PG – простагландин

TNF-α – фактор некроза опухоли α

ВВЕДЕНИЕ

ХИК, в настоящее время называемая в Европе спонтанной, на протяжении многих лет является одной из актуальных проблем клинической аллергологии. Эпидемиологические исследования крапивницы в нашей стране ограничиваются единичными работами [18]. Несмотря на ряд проведенных зарубежных эпидемиологических исследований, говорить точно о распространенности ХСК в популяции трудно. Это связано с тем, что в мировой литературе чаще встречаются данные о распространенности всех типов ХК. К тому же, новые изменения в классификации крапивницы, принятые на общем заседании во время Третьей международной конференции по крапивнице (Urticaria 2008), привели к дополнительным трудностям в оценке и сравнении отдельных эпидемиологических исследований, проведенных за последние десятилетия [124]. По данным Mauert с соавт. ХСК страдают в среднем 0,1-1% популяции, причем отмечен рост заболеваемости за последнее десятилетие [124]. ХК преимущественно заболевают люди трудоспособного возраста [35,57,95,105,111,135,150,155,168,178]. В работе Hermann-Kunz отражены эпидемиологические региональные особенности ХСК, зависящие от условий проживания, места жительства, материального уровня жизни и других факторов [77]. Однако исследования других авторов не показали существенную разницу в распространенности ХСК среди людей, имеющих различный доход, образование, место жительства и этническое происхождение [25,54,202].

В нашей стране практически отсутствуют данные об эпидемиологической, клинико-лабораторной характеристике больных ХК, распространенности причинных и триггерных факторов, наличии сопутствующих заболеваний, которые могут быть этиологически связаны с крапивницей.

ХСК и АО – нозологические формы, которые вызывают определенные затруднения в диагностике и лечении. Таково положение во всем мире, но положение российских аллергологов-иммунологов усугубляется отсутствием

достаточной информации у врачей об этом заболевании, о диагностических и лечебных алгоритмах, о современных взглядах на этиопатогенез заболевания. Прогноз течения ХСК не определен, а влияние заболевания на качество жизни существенно [131,143,176].

Обследование больных ХК является серьезной проблемой для клиницистов, обусловленной многообразием причин и триггерных факторов. В большинстве случаев связь крапивницы с каким-либо фактором является сомнительной и подтверждается только обострением крапивницы после воздействия предполагаемого фактора и успешным излечением крапивницы после устранения вызвавшей ее причины. Выбирая методы обследования, специалисты ориентируются на стандарты ведения больных с ХК [8], собственный опыт, согласительные документы [15]. Остается неясным, какие методы обследования должны быть обязательными в силу своей информативности и пользы для последующего ведения больного. В литературе можно найти разнообразное количество предлагаемых тестов. Обследование согласно действующим в нашей стране стандартам диагностики ХК, в целом, является крайне скудным [8], а диагностическая ценность предлагаемых в качестве обязательных и дополнительных методов представляется неубедительной. Такой подход ведет к «недообследованию», что, в свою очередь, затрудняет диагностику и удлиняет время назначения адекватной терапии с последующим достижением ремиссии или выздоровления. В отличие от этого подхода, следование клиническим рекомендациям предоставляет возможность обследовать больного достаточно широко [15]. При проведении большого количества лабораторных тестов увеличивается шанс выявления отклонений от нормальных величин, хотя результат может быть ложноположительным или не иметь отношения к этиологии конкретного случая ХК. С одной стороны, выявленные отклонения от референсных значений могут быть основанием для проведения других, порой инвазивных, небезопасных для больного исследований, с другой стороны, вероятность обнаружения редко встречающихся тяжелых заболеваний, как возможной

причины ХК, может служить оправданием расширенного обследования. Часто чрезмерное обследование больных ХК вызывается опасением врача пропустить серьезные заболевания, лежащие в основе ХК и оставить больного неудовлетворенным «неполным» обследованием [106]. Однако в такой ситуации весьма вероятным становится банальное «переобследование» больного, назначение лишних и неоправданных с диагностической и/или экономической точек зрения диагностических методов.

Еще одной серьезной проблемой является неэффективность стандартной антигистаминной терапии примерно у половины больных ХСК, несмотря на разработанные и утвержденные стандарты лечения [124].

На основании анализа литературных данных становится понятным отсутствие единого взгляда на объем обследования больных с ХК вследствие полиэтиологичности заболевания и, как правило, невозможностью проведения причинно-следственных связей между выявленной патологией и ХК. Таким образом, предоставляется совершенно необходимым проведение цикла исследований, направленных на разработку комплекса мероприятий по совершенствованию диагностики, терапии и профилактики ХК. Изучение клинко-эпидемиологической характеристики, факторов риска, оценка информативности применяемых методов обследования и лечения, выявление факторов, влияющих на степень тяжести заболевания, могут служить основой для планирования и проведения мероприятий, направленных на улучшение оказания лечебно-диагностической и профилактической помощи больным ХК. Все вышеизложенное определяет актуальность выбранного направления исследования.

В обзорной статье, написанной группой ведущих аллергологов и дерматологов, занимающихся проблемой крапивницы под эгидой GA²LEN и опубликованной в 2011 г., освещены нерешенные проблемы ХСК и сформулированы следующие задачи для перспективных исследований [124]:

1. Интенсификация эпидемиологических исследований по ХК для получения данных по региональным отличиям или отличиям в специальных группах, например у детей.
2. Активизация исследования естественного течения спонтанной (идиопатической) крапивницы.
3. Активизация исследования причин и методов лечения как спонтанной (идиопатической), так и индуцируемой крапивницы

Эти рекомендации подчеркивают научную и практическую значимость представленной работы.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - оценка значения расширенного обследования в диагностике причин и триггеров ХИК с выявлением особенностей течения заболевания и ответа на стандартную терапию.

Для достижения целей поставлены следующие задачи:

1. Изучить триггерные факторы ХИК.
2. Изучить структуру и роль сопутствующих заболеваний у больных ХИК.
3. Выявить клинические варианты течения ХИК.
4. Определить частоты встречаемости лабораторных отклонений, изучить соответствие их клинической картине крапивницы и оценить значимость лабораторных показателей в диагностике причин ХИК.
5. Дать клиническую и лабораторную характеристику больных ХИК с различной степенью тяжести и выявить факторы, характеризующие тяжесть течения заболевания.
6. Дать клиническую и лабораторную характеристику больных ХИК с разной чувствительностью к H₁-антигистаминным препаратам и выявить факторы, связанные с этой чувствительностью.

7. Предложить рациональные подходы к выбору диагностических вмешательств при ХК с учетом клинической значимости методов обследования.
8. Обосновать необходимость проведения оценки тяжести ХИК с использованием шкалы Гривса в рутинной практике.

Научная новизна

Участие аутоиммунных механизмов в патогенезе ХИК подтверждается наличием у 46% больных клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита при исключении диагноза другого системного аутоиммунного заболевания, превышением частоты измененных ревматологических показателей у больных ХИК по сравнению с популяционными значениями.

Впервые изучена и представлена клиническая и лабораторная характеристика больных ХИК с различной степенью тяжести заболевания, с разной чувствительностью к H₁-антигистаминным препаратам, с разным ответом на внутрикожную пробу с аутосывороткой.

На основании парного сравнения признаков впервые установлена связь тяжести заболевания и наличия кожной чувствительности к аутологичной сыворотке, тяжести заболевания и наличия у больных клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита, тяжести заболевания и наличия воспалительных изменений крови, тяжести заболевания и неэффективности H₁-антигистаминных препаратов.

Установлены прямые зависимости между чувствительностью к антигистаминной терапии и наличием у больных ХИК клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита, между чувствительностью к антигистаминной терапии и степенью тяжести заболевания, между чувствительностью к антигистаминной терапии и ответом на внутрикожную пробу с аутосывороткой.

Доказана связь положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой и более тяжелого течения заболевания, частого выявления в сыворотке крови антитиреоидных антител и преобладания неэффективности H₁-антигистаминных препаратов.

Выявлены факторы, связанные с неэффективностью H₁-антигистаминных препаратов, указывающие на участие иных, кроме гистамина медиаторов в развитии крапивницы и углубляющие представления о патогенезе заболевания.

С учетом клинической значимости методов обследования проведена модернизация существующего диагностического подхода к выбору диагностических вмешательств при ХК.

Практическая значимость

Определен и дополнен перечень триггерных факторов развития и обострения ХИК, что позволяет улучшить проведение целенаправленных лечебно-профилактических мероприятий.

Определены факторы, связанные с тяжестью заболевания и неэффективностью H₁-антигистаминных препаратов, что может явиться основанием для более раннего перехода к терапии второй и третьей линии в лечении больных ХИК.

Разработаны рациональные подходы к выбору методов обследования для диагностики причин ХК в зависимости от степени тяжести заболевания и чувствительности к проводимой терапии. Показано, что пациенты с легкой формой заболевания и полным эффектом H₁-антигистаминных препаратов не нуждаются в углубленном обследовании. В случае тяжелого течения заболевания и неэффективности антигистаминной терапии необходимо включать в диагностический алгоритм обследования проведение внутрикожного теста с аутосывороткой, исследование антитиреоидных антител, ревматологических показателей (ревматоидный фактор, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные антитела). Аллергологическое, паразитологическое,

бактериологическое исследования должны проводиться только при наличии клинических показаний.

Показана высокая значимость шкалы Гривса для оценки степени тяжести ХИК в процессе ведения больного, что позволяет обосновано выбирать объем обследования и лечения.

Представленные материалы могут быть использованы в образовательном процессе для студентов медицинских ВУЗов, в учебных программах повышения квалификации на факультетах последипломного образования.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов, обсуждения полученных данных, выводов и списка литературы, включающего 213 источников, в том числе 19 отечественных и 194 зарубежных. Работа содержит 35 таблиц и 1 рисунок.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

1.1 Определение, эпидемиология и клиническое течение ХК

ХК является весьма распространенным заболеванием, поражающим 0,5-3% популяции [54,67,111,188]. По данным Mauер ХСК страдают в среднем 0,1-1% взрослого населения [124]. Примерно 20% (15-25%) всей популяции хотя бы однажды в своей жизни перенесли острую крапивницу [27] и 25-30% этих пациентов страдают хронической формой заболевания [79]. По данным разных авторов на долю ХСК приходится 66-93% больных [86,109,111,168,172,186]. Женщины болеют ХК в 2-2,5 раза чаще мужчин [25,54,86,109,111,186,201]. ХК может встречаться в любом возрасте, но чаще страдают лица трудоспособного возраста, так как наиболее часто заболевание развивается между 20 и 40 годами [35,57,95,109,111,135,150,155,168,178].

Клинические проявления ХК, беспокоящие пациента на протяжении длительного времени, непредсказуемость атак, неопределенный прогноз длительности заболевания снижают физическую, эмоциональную, профессиональную и социальную активность тем самым резко ухудшая качество жизни [24,72,123,134,176]. O`Donnell с соавт. показали, что индексы состояния здоровья у пациентов с ХСК сопоставимы с таковыми у больных с ишемической болезнью сердца [139]. Кроме того, состояние здоровья и самочувствие пациентов с ХСК хуже, чем у больных с респираторной аллергией [24]. Установлено, что больные ХСК, имеющие положительную внутрикожную пробу с аутологичной сывороткой имеют более выраженное снижение качества жизни [127].

В среднем, продолжительность ХК у взрослых составляет 3-5 лет, а средний симптоматический период - 6 месяцев [152]. По данным Champion [38], от 45% до 70% больных должны быть свободны от симптомов через год от начала болезни; по данным Qaranta и соавт. [150] - 32% больных будут в ремиссии

через 3 года от начала болезни. В исследовании Kozel [109] у 47% пациентов было отмечено отсутствие симптомов крапивницы через год от начала болезни. У 20% больных ХК рецидивы заболевания отмечаются на протяжении 20 лет [157]. Результаты исследований, проведенных в 2004 году, показали, что ХК сохранялась более продолжительное время у пациентов с тяжелой формой крапивницы, с крапивницей, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутологичной сывороткой и/или выявленными аутоантителами к структурам щитовидной железы [183]. По данным этого исследования ХК длилась более 1 года в более чем 70% случаев и 5 лет (конец периода исследования) в 14% случаев. В работах Van der Valk и Toubi показано, что меньшую длительность заболевания имеют пациенты с легкой формой ХК [183,186], и более чем 30% пациентов с умеренной и тяжелой формой страдают крапивницей более 5 лет [183]. В литературе имеются данные о более продолжительном течении ХСК в сочетании с физической крапивницей [109]. Вне зависимости от проведенного лечения (или без него), нередко наступает спонтанная ремиссия ХК: у 50% больных в течение 6 месяцев, у 20% больных в течение 3 лет, у 20% в течение 5 лет, у 2% в течение 25 лет от начала заболевания [23].

Несмотря на то, что крапивница – этиологически гетерогенное заболевание или синдром, первичным элементом всех вариантов болезни является волдырь. Волдырь имеет типичную характеристику: 1) местный отек сосочкового слоя дермы, 2) сопутствующий кожный зуд или иногда жжение, 3) короткая продолжительность (обычно 1-24 часа) [211]. Главный патофизиологический механизм образования волдыря – активация тучной клетки с высвобождением медиаторов, в основном гистамина, простагландинов, кининов, приводящих к повышению проницаемости сосудов, вазодилатации и ускорению тока крови [11]. Особенностью крапивницы является быстрое возникновение волдырей и быстрое их разрешение в течение 24 часов без формирования вторичных элементов [69,152]. Волдырные высыпания могут иметь различную локализацию, включая волосистую часть головы, ладони и подошвы. В области

головы и шеи число тучных клеток на единицу площади повышено по сравнению с другими участками кожи, поэтому высыпания и кожный зуд в этой области характеризуется большей интенсивностью [112]. Волдырные элементы могут варьировать по форме и размерам от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров («гигантская крапивница») [152,190]. Волдыри следует отличать от АО, который представляет собой отек глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки. У 50% больных ХК может сопровождаться АО, и в 10-20% случаев отмечается АО без крапивницы [169]. Характерная локализация АО – веки, губы, ушные раковины, кисти, стопы, гениталии и другие места со скудной соединительной тканью, склонные к экссудации и накоплению тканевой жидкости. Для АО характерно чувство «распирания», жжения, иногда – болезненности, отсутствие следов при надавливании, его полное разрешение в период до 72 часов [152]. АО не сопровождается кожным зудом, но может причинять боль. [43].

1.2 Классификация крапивницы

Единой классификации крапивницы, признанной во всем мире до настоящего времени не существует. Крапивница может быть самостоятельным заболеванием (первичной) или симптомом различных заболеваний (вторичной), успех лечения крапивницы в таком случае прямо зависит от лечения основного заболевания [15].

Практикующие врачи в нашей стране используют рекомендованную Российским Национальным Согласительным Документом по крапивнице и ангиоотеку классификацию крапивницы, основанную на Европейском (2006г) и Британском (2007г), согласительных документах, представленную в табл. 1. Данная классификация учитывает клинические формы, этиологию и патогенез крапивницы [58,149,205].

Таблица 1. Классификация крапивницы/ангиоотека по материалам Европейского (2006г) и Британских согласительных документов (2007г.)

Группа	Подгруппа	Пояснение
Иммунологическая крапивница	Аллергическая крапивница	IgE-зависимые реакции гиперчувствительности
	Аутоиммунная крапивница	Аутоантитела к FcεRI или к IgE
	Уртикарный васкулит	Иммунные комплексы
	Комплементзависимая крапивница	Дефицит C ₁ -ингибитора
Физическая крапивница (воспроизводится под действием физических стимулов (механических температурных и иных))	Дермографическая крапивница	Кратковременное механическое воздействие
	Замедленная от давления	Длительное местное воздействие давления
	Вибрационная крапивница	Воздействие вибрации
	Тепловая контактная крапивница	Воздействие тепла
	Холодовая контактная крапивница	Воздействие холода
	Солнечная крапивница	УФО
	Анафилаксия\крапивница, вызванная физическим усилием	Физическое напряжение
Особые формы крапивницы	Аквагенная крапивница	Контакт с водой
	Контактная крапивница	Контакт с ирритантами и т.д.

	Холинергическая крапивница	Физические упражнения, стресс, перегревание и т.д.
	Адренергическая крапивница	Физическая нагрузка, стресс и т.д.
	Крапивница, вызванная не IgE-опосредованной дегрануляцией тучных клеток	Прямое активирующее действие агентов на тучные клетки, например, опиатов, пищевых добавок
	Медикаментозная крапивница с отличными от описанных выше механизмами развития	Прием НПВП, ингибиторов АПФ и др.
Идиопатическая крапивница		Причинный фактор не установлен.

На общем заседании во время Третьей международной конференции по крапивнице (Urticaria 2008), проводившейся отделением дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) глобальной Европейской сетью по изучению аллергии и астмы (CA²LEN) и Всемирной аллергологической организацией (EDF) была разработана новая классификация крапивницы, согласно которой выделяют спонтанную крапивницу, включающую острую и хроническую форму; физические крапивницы и крапивницы других типов (табл. 2) [203].

Таблица 2. Классификация крапивниц согласно рекомендациям EAACI/CA²LEN/EDF [203].

Группа	Подгруппа	Характеристика
Спонтанная крапивница	Острая крапивница	Самопроизвольное появление волдырей < 6 недель
	Хроническая крапивница	Самопроизвольное появление волдырей > 6 недель
Физическая крапивница	Приобретенная холодовая крапивница	Воздействие холода (воздух, вода, пища и др.)
	Замедленная компрессионная крапивница	Длительное местное воздействие давления (появление волдырей через 3-6 часов)
	Дермографическая крапивница	Кратковременное механическое воздействие (появление волдырей через 1-5 мин.)
	Тепловая крапивница	Воздействие тепла
	Вибрационная крапивница	Вибрационное воздействие
Другие типы крапивниц	Солнечная крапивница	УФО
	Аквагенная крапивница	Контакт с водой
	Контактная крапивница	Контакт с ирритантами и т.д.
	Холинергическая крапивница	Физические упражнения, стресс, перегревание и т.д.
	Крапивница, вызванная физической нагрузкой	Физическая нагрузка

На последнем заседании консенсуса экспертами предложено заменить ХИК на термин «хроническая спонтанная крапивница», подчеркнув при этом, что появление волдырей происходит спонтанно, т.е. независимо от каких-либо внешних раздражителей [203]. Физические крапивницы, несмотря на часто хроническое течение, выделены отдельно по вызывающим их физическим факторам [118]. Также важно отметить, что у одного пациента могут сосуществовать два или более подтипов крапивницы [203].

По продолжительности крапивница может быть острой и продолжаться не более 6 недель, или хронической, если проявления сохраняются более 6 недель [20]. Выделяют также острую перемежающуюся (или эпизодическую) крапивницу, которая длится 6 недель и более, но затем рецидивирует через несколько месяцев или лет. В клинической практике ее часто рассматривают как эквивалент ХК [75]. В зависимости от частоты появления волдырей ХК может подразделяться на интермиттирующую форму, при которой высыпания появляются практически ежедневно, или на рецидивирующую форму, при которой высыпания появляются в интервалах от нескольких дней до нескольких недель [205].

В литературе существует точка зрения о том, что изолированные АО, протекающие без волдырей, должны рассматриваться как отдельное самостоятельное заболевание. Однако этот факт требует проведения дальнейших научных исследований [124].

Другой важный фактор при классификации крапивницы – степень тяжести заболевания. По степени тяжести ХК подразделяют на легкую, средней степени тяжести и тяжелую форму с учетом суммы баллов, отражающих выраженность высыпаний и интенсивность кожного зуда. Сумма баллов от 0 до 2 соответствует легкой степени, 3-4 баллов – средней степени тяжести, 5-6 баллов - тяжелой степени (табл. 3) [197,205].

Таблица 3. Оценка степени тяжести ХК

Баллы	Волдыри	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствуют
1	Менее 20 волдырей за 24 ч	Легкий
2	20-50 волдырей за 24 ч	Умеренный
3	Более 50 волдырей за 24 ч или немногочисленные гигантские уртикарии	Выраженный

1.3 Этиология ХК

Установить этиологический фактор ХК удается лишь в 1-20% случаев [63,100]. В большинстве случаев связь крапивницы с каким-либо фактором является сомнительной и подтверждается только неоднократным обострением крапивницы после воздействия предполагаемого фактора и успешным излечением крапивницы после устранения вызвавшей ее причины. Если после устранения предполагаемого фактора достигнута ремиссия, то причинно-следственная связь может быть подтверждена только возобновлением симптомов в условиях двойной слепой провокационной пробы, так как возможна спонтанная ремиссия без всякой связи с устранением подозреваемой причины или триггера. Однако установить причину крапивницы в большинстве случаев нелегко. Например, инфекция может быть причиной, усугубляющим фактором или сопутствующим заболеванием [205].

Причиной уртикарных высыпаний могут явиться различные атопические аллергены (бытовые, пыльцевые, эпидермальные, пищевые, инсектные). Это так называемая IgE-опосредованная крапивница, которая обычно легко идентифицируются пациентами после неоднократного употребления определенного пищевого продукта, лекарственного препарата (например, пенициллина) или непосредственного контакта с шерстью или слюной

животных, домашней пылью, латексом и подтверждается выявлением специфических IgE [83,91]. Вышеуказанные аллергены чаще всего являются причиной острой крапивницы. Проведенное в Германии (1999г) исследование [87], показало, что 63% пациентов обследованной группы подозревали пищу как причину крапивницы, и только у 1-го из 109-ти пациентов подозрения подтвердились. Часто, история заболевания пациента, особенно при острой крапивнице, может вводить врача-клинициста в заблуждение [210]. Наиболее распространенной причиной острой крапивницы является вирусная инфекция верхних дыхательных путей. Тем не менее, у некоторых пациентов крапивницу вызывает только комбинация вирусной инфекции и прием внутрь НПВП [211]. Таким образом, аллергические реакции I типа, как в случае с острой, так и с ХК, редко являются причиной уртикарных высыпаний [206].

Другая форма – псевдоаллергическая, или не IgE-опосредованная крапивница, также часто ассоциируется с приемом пищи или лекарственных препаратов (НПВП, кодеина, ингибиторов АПФ, плазмозаменителей, рентгенконтрастных веществ) [59,63,160]. Известно, что природные салицилаты, пищевые добавки с кодировкой «Е», содержащие красители (производные бензойной кислоты и азокрасители), консерванты (сульфиты, нитраты, нитриты, бутил-гидроксиназолы и гидрокситолуолы) и аспартамы могут быть причиной крапивницы, особенно у пациентов с острыми аллергическими реакциями после приема НПВП, однако, контролируемые исследования по этому поводу отсутствуют [153,167,212]. Частота пищевой непереносимости при ХК отличается большим разнообразием. По данным разных авторов, она составляет от 5% до 73% [106]. Пищевые добавки, содержащие кодировку «Е» или, например, салицилаты индуцируют появление волдырей у пациентов с ХК от 5% [136] до 45% случаев [145]. В исследовании Buss [34], пероральная провакация пищевыми добавками и НПВП показала непереносимость пищевых красителей у 11%, натрия биосульфита – у 2%, ацетилсалициловой кислоты – у 13%, индометацина – у 20% больных ХК. В исследовании Paul, охватившем 237 пациентов, при проведении

провокационных пероральных тестов 45% пациентов реагировали на ацетилсалициловую кислоту и 25% пациентов – на индометацин [145]. В исследовании Juhlin непереносимость ацетилсалициловой кислоты наблюдалась почти у половины всех пациентов с ХК [96].

Лекарственные препараты, такие как ингибиторы АПФ и статины являются в большинстве случаев причиной изолированных АО, а не крапивницы [43].

У некоторых пациентов, такие пищевые продукты как яичный белок, клубника, ракообразные, могут вызывать неспецифическую дегрануляцию тучных клеток, прямое высвобождение гистамина и появление симптомов крапивницы. Самый известный пример – употребление скумбриевых пород рыб (скумбрия, тунец, меч-рыба), в которых, при неправильном хранении повышается содержание гистамина вследствие декарбоксилирования гистидина до гистамина [133].

ХК также могут индуцировать инфекционные заболевания. К ним относят бактериальные инфекции (стрептококковая, стафилококковая, иерсиниозная и др.) [68,117], вирусные инфекции (вирусы гепатита, Эпштейн-Барр и др.) [103,197], паразитарные инвазии [117]. Уртикарные реакции могут быть связаны с таким заболеванием, как боррелиоз [76]. В исследовании Buss [34], из 339 пациентов с ХК у 3-х, в сыворотке крови были обнаружены IgM к боррелии. При недостаточном количестве клинических данных боррелиоза, этим больным была проведена антибактериальная терапия, но клинического улучшения крапивницы при этом не последовало.

Роль *Helicobacter pylori*, как возможной причины крапивницы была подтверждена несколькими исследованиями [49,55,194]. Однако до настоящего времени, вопрос о роли хеликобактерной инфекции при ХК остается спорным [43]. Cribier и Noacco не находят разницы в преобладании *Helicobacter pylori* у пациентов с крапивницей по сравнению с обычным населением [40]. В прошлом, чрезвычайно важной причиной ХК считали кандидоз кишечника [38,89], однако, несмотря на частое выявление кандид при ХК, значение кандидозной инфекции в развитии и поддержании ХК в настоящее время не

доказано [76,210]. В исследовании Buss [34] интестинальные кандиды были обнаружены у 24% пациентов ХК, однако четкая связь между ХК и кишечным кандидозом в данной работе не была определена. Несмотря на это, большинство авторов все же рекомендуют лечение кандидозов при ХК [63].

Помимо инфекционных заболеваний, некоторыми исследователями была установлена роль хронических воспалительных заболеваний различного происхождения в развитии ХК, в том числе гастрита, рефлюкс-эзофагита и холангита и/или холецистита [33,210]. В исследовании Tanphaichitr [179] показано, что 50-65% больных ХК имеют хронические воспалительные заболевания полости рта. Однако, как и при инфекциях, нелегко определить отражает ли эта ассоциация причинно-следственную связь или является случайной. Тем не менее, у взрослых общий процент ХК, вызванной хроническими воспалительными заболеваниями остается низким. У детей, в большинстве случаев, причиной крапивницы являются острые респираторные вирусные заболевания [43].

В общем, значимость инфекционных заболеваний, как причины ХК, неодинакова в различных группах пациентов и в разных регионах. Например, вирусный гепатит является наиболее частой причиной в южной части Европы, но редкой причиной - в северной части Европы [211].

Приблизительно 50% взрослых больных ХК имеют анти- FcεRI-α-антитела, которые вызывают дегрануляцию тучных клеток через активацию классического метаболического пути системы комплемента [50,137]. Обнаружено 5 подтипов аутоантител у больных ХК: иммунореактивные гистаминвысвобождающие анти-FcεRI-α-антитела (26%), иммунореактивные негистаминвысвобождающие анти-FcεRI-α-антитела (15%), анти-IgE-антитела (9%), неиммуноглобулиновый гистаминвысвобождающий фактор (9%), неидентифицированный фактор (41%). Положительный кожный тест с аутосывороткой у больных ХК ассоциирован с гистаминвысвобождающими анти-FcεRI-α-антителами [156]. Эти аутоантитела вызывают высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, уровень антител коррелирует с

активностью болезни [140], устранение антител приводит к ремиссии [60]. Эти аутоантитела были найдены примерно с одинаковой частотой, как у пациентов с ХИК (7/22) так и у пациентов с псевдоаллергическими реакциями на пищу, симптомы которой выявлялись в ходе исключаяющей диеты (6\17) [207]. Существует два возможных объяснения этих фактов, и проведение дальнейших научных исследований в этом направлении является актуальным. Во-первых, FcεRI-α-аутоантитела не являются патофизиологически значимыми у всех пациентов с крапивницей, и, во-вторых, синергизм между аутоантителами и другими триггерами, например, пищей, является необходимым для проявления клинических симптомов у некоторых пациентов [82,174].

Аутоантитела к тканям щитовидной железы часто обнаруживаются у больных ХК [99], несмотря на то, что патогенез до настоящего времени остается неясным. Взаимосвязь ХК и аутоиммунного тиреоидита показана во многих исследованиях [154,185]. В исследовании Kaplan [99] антитиреоидные антитела у больных ХК выявлялись в 27%, причем уровень антител к ТГ оказался повышенным у 8%, уровень антител к ТПО – у 5%, уровень антител к ТГ и ТПО одновременно – у 14%. А по данным отечественных исследователей, антитиреоидные антитела повышены у 36% больных ХИК [1].

Нарушение функции щитовидной железы (тиреотоксикоз или гипотиреоз) выявляется у 12-19% больных ХК в отличие от 3,7% в контрольной группе [99]. У больных с патологией щитовидной железы крапивница также встречается при тиреотоксикозе [144]. Тиреотоксикоз сопровождается повышением локального кровотока в коже и может сопровождаться кожным зудом, как с крапивницей, так и без нее [144].

Механизмы взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и ХК в настоящее время малоизучены. Leznoff с соавт. [113] предположили, что эти два независимых заболевания сочетаются подобно другим аутоиммунным заболеваниям в рамках аутоиммунного полиэндокринного синдрома. Аутоиммунный полиэндокринный синдром представляет собой первичное аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез,

приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза [17]. Наиболее распространен аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа, характеризующийся поражением эндокринных желез с развитием первичного гипокортицизма, первичного гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета I типа, первичного гипогонадизма и миастении. Этим проявлениям нередко сопутствует витилиго, пернициозная анемия. Аутоиммунный тиреоидит может указывать на наличие аутоиммунного полиэндокринного синдрома, поэтому целесообразно проводить скрининг состояния [17].

В 1989 году Leznoff с соавт. подтвердили это предположение, выявив у 10 из 90 больных ХК в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом другие аутоиммунные заболевания (витилиго, паратиреоидит, пернициозная анемия), входящие в аутоиммунный полиэндокринный синдром II типа [114].

Для подтверждения гипотезы аутоиммунного генеза предпринято исследование взаимосвязи аллелей II класса основного комплекса гистосовместимости, поскольку основной комплекс гистосовместимости ассоциирован со многими аутоиммунными заболеваниями [138]. У больных ХК показана положительная взаимосвязь с определенными HLA-DR и HLA-DQ аллелями - HLA-DR B1*04(DR4) и DQB1*0302(DQ8) при идиопатической крапивнице. Причем, наиболее выраженная ассоциация HLA-DR B1*04 (DR4) наблюдается у больных ХК с положительной внутрикожной пробой с аутологичной сывороткой [138]. Таким образом, результаты HLA типирования подтверждают концепцию идиопатической крапивницы как гетерогенного заболевания и аутоиммунный патогенез у одной из форм ХК [138].

ХК может быть одним из симптомов разнообразной аутоиммунной патологии: системной красной волчанки, синдрома Шегрена, ювенильного ревматоидного артрита, антифосфолипидного синдрома [44,66,114]. Прослеживались единичные ассоциации ХК с витилиго и инсулинозависимым сахарным диабетом [76].

Несмотря на то, что существуют описания крапивницы, ассоциирующейся со злокачественными новообразованиями, эпидемиологическое исследование более 1000 пациентов ХК не показало какой-либо связи между ХК и неоплазией [116]. В противоположность этому, уртикарный васкулит может иногда наблюдаться при лимфопролиферативных заболеваниях и некоторых болезнях крови, таких как полицитемия, поздняя кожная порфирия, лимфома, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, моноклональная иммуноглобулинопатия [131].

Большое значение в возникновении ХК придается гендерным, нервно-психическим факторам, гормональной дисфункции. Крапивница может рецидивировать в связи со стрессовыми ситуациями [139]. Некоторые женщины отмечают появление крапивницы в определенный период менструального цикла. Существует редкая циклическая форма крапивницы, при которой, в крови имеются аутоантитела к прогестерону [47].

1.4 Патогенез ХК

Единая концепция патогенеза ХК в настоящее время отсутствует, что определяет особую актуальность этой проблемы. Без понимания механизмов развития различных клинических вариантов крапивницы трудно выбрать правильный алгоритм обследования, выявить истинную причину заболевания и, соответственно, предложить оптимальную схему лечения.

Ключевая роль в патогенезе любых форм ХК принадлежит тучным клеткам кожи и базофилам [74,97]. Под действием различных факторов из них высвобождаются медиаторы, вызывающие появление клинических симптомов заболевания [78,164].

Тучные клетки содержат такие медиаторы, как гистамин, нейтрофильные протеазы (триптаза, химаза, карбоксипептидаза и катепепсин G), протеогликаны (гепарин, хондроэтинсульфат E), кислые гидролазы (β -

гексаминадаза, β - глюкуронидаза, арилсульфатаза) [3]. Основным медиатором тучных клеток является гистамин. Высвобождение гистамина происходит через 30-45 секунд после воздействия стимула. Гистамин отличается кратковременностью действия в связи с быстрым метаболизмом в течение 1-2 мин в 70% - метилтрансферазой и в 30% - диаминооксидазой (гистаминазой) [168]. Действуя на H_1 и H_2 рецепторы кожи, гистамин увеличивает локальный кровоток в коже, вызывает дилатацию артериол и экссудацию плазмы из посткапиллярных венул, что приводит к формированию гиперемии и отека тканей. Гистамин также стимулирует свободные нервные окончания в коже, что приводит к возникновению кожного зуда и жжения. Клинически это проявляется образованием волдыря [170]. Гистамин вызывает высвобождение нейропептидов (кальцитонин ген – связанный пептид, вещество P и др.), которые оказывают непосредственное действие на микроциркуляцию, вызывая вазодилатацию и повышение сосудистой проницаемости [168].

Основной сериновой протеазой тучных клеток является триптаза, максимальная концентрация которой в крови наблюдается через 1-2 часа после активации тучной клетки. Триптаза повышает проницаемость сосудов, расщепляет фибрин, является хемоаттрактантом эозинофилов и нейтрофилов, а также усиливает сигналы активации тучных клеток [64].

Кислые гидролазы (β -гексаминадаза, β - глюкуронидаза, арилсульфатаза) тучных клеток активируются при низких значениях pH, характерных для воспаления, и повреждают ткани, усиливая воспалительный процесс [170].

Активация тучных клеток при ХК обеспечивается иммунологическими, неиммунологическими и неизвестными механизмами [23,29].

Иммунная активация тучных клеток сопровождается высвобождением арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны и образованием эйкозаноидов [3,166]. Эйкозаноиды обладают мощной провоспалительной активностью [170]. PG D_2 вызывает вазодилатацию, потенцирует действие гистамина и других медиаторов, является хемоаттрактантом нейтрофилов [126]. LT C_4 увеличивает сосудистую проницаемость [170].

Тучные клетки являются источником различных цитокинов [3,126]. При иммунной стимуляции тучные клетки способны синтезировать TNF- α , IL-8, и GM-CSF [126]. TNF- α является основным провоспалительным цитокином тучных клеток, играет важную роль в привлечении лейкоцитов при хроническом воспалении, повышая экспрессию молекул адгезии (E-селектина, ICAM-1) на эндотелиальных клетках сосудов кожи [3].

Иммунологическая крапивница обусловлена I, реже II и III типами реакций гиперчувствительности [14,98]. IgE – зависимый тип характеризуется дегрануляцией тучных клеток и базофилов в результате взаимодействия аллергена и реагинов [98]. Нередко, у таких пациентов отмечаются другие аллергические болезни (атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз и др.).

Цитотоксический тип реакций гиперчувствительности лежит в основе крапивницы, возникающей при гемотрансфузиях, иммунокомплексный – при сывороточной болезни [98].

В последние годы получены доказательства участия аутоиммунного механизма в развитии ХК. Показано, что у 40-50% пациентов с этим заболеванием в крови обнаруживаются аутоантитела (IgG₁, IgG₃, в меньшей степени IgG₄) к α - цепи высокоаффинного рецептора реагинов (FcR₁) (в 35-40%) и реже – к IgE, фиксированым на клетках (в 5-10%) [97]. Их взаимодействие приводит к дегрануляции тучных клеток. [64,65,97,121]. Ранее предполагалось, что высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов происходит путем поперечного связывания смежных α - цепей Fc ϵ RI на поверхности этих клеток без вовлечения комплемента. Позднее доказано, что C5a может играть ключевую роль, т.к. гистаминовысвобождение из нормальных человеческих базофилов зависит от концентрации C5a и тормозится антителами к C5a рецептору [97].

Иммунная активация тучных клеток приводит к немедленному высвобождению медиаторов тучных клеток («ранняя фаза иммунного ответа»), а через несколько часов – к привлечению различных клеток воспаления:

эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и CD4+ Т-клеток («поздняя фаза» иммунного ответа), которые в свою очередь, продуцируют различные цитокины, обуславливающие дополнительное привлечение лейкоцитов и влияющие на пролиферацию и функцию резидентных и привлеченных клеток [4].

Возможна неиммунная активация тучных клеток кожи под действием нейропептидов, соматостатина, фрагментов комплемента (C3a, C5a), вещества 48/80, морфина, кодеина и др. [20,112]. Эти вещества активируют тучные клетки кожи непосредственным взаимодействием с внутриклеточными G белками, что приводит к дегрануляции тучных клеток с высвобождением преформированных медиаторов, но не вызывают синтез эйкозаноидов и цитокинов и, следовательно, поздней фазы воспалительного ответа [20].

При исследовании способности тучных клеток кожи к дегрануляции у больных ХК в ремиссии крапивницы и у здоровых добровольцев не выявлено различий уровня гистаминолиберации [213]. Таким образом, гиперреактивность тучных клеток при ХК является преходящим феноменом, поскольку состояние тучных клеток возвращается к норме в ремиссии заболевания [213].

Базофилы отличаются от тучных клеток набором медиаторов и цитокинов. Базофилы не содержат нейтральные протеазы, при иммунной стимуляции они синтезируют преимущественно LT C₄, и не продуцируют PG D₂ [41]. Кроме того, базофилы продуцируют ограниченное количество цитокинов (IL-4, IL-3) [46]. При ХК наблюдается базопения, которая возможно связана с миграцией базофилов в область уртикарных высыпаний [53].

Неиммунологическая крапивница и АО обусловлены следующими механизмами:

1. Повышением концентрации гистамина при снижении его инактивации.

Увеличение содержания этого амина может происходить несколькими путями:

- а) за счет прямого его высвобождения из тучных клеток и базофилов, осуществляемого неиммунными механизмами, например, при действии лекарственных препаратов, давления и др.;
- б) вследствие уменьшения активности диаминооксидазы, участвующей в разрушении гистамина (при заболеваниях печени, приеме алкоголя, лекарственных препаратов – ацетилцистеина, амброксола, аминофиллина, амитриптилина, клаувановой кислоты, дигидролазина, изониазида, верапамила, метамизола, метоклопрамида, пропифенола);
- в) при поступлении большого количества гистамина с пищевыми продуктами (рыба, сыр, копчености, вино, пиво, шоколад, орехи, помидоры, шпинат, авокадо, баклажаны);
- г) из-за увеличения образования гистамина в кишечнике (при дисбактериозах кишечника).

Как правило, у больных отмечается сочетание нескольких причин повышения концентрации гистамина. Показано, что этот механизм является основным у 85% пациентов с ЖК, отмечающих непереносимость пищи [93].

2. Избыточным выделением ацетилхолина (физическая и эмоциональная нагрузка, действие повышенных температур, воды).
3. Нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, заключающемся в торможении циклооксигеназного пути и активации липооксигеназного пути ее превращения с образованием избыточного количества LT_4 , C_4 , D_4 , E_4 . Дефицит $PG E_2$ повышает секреторную активность тучных клеток и образование $LT C_4$. Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты также обусловлено блокадой циклооксигеназы I и II типа под действием НПВП [122]. Непереносимость НПВП отмечается у 21-30% больных ЖК и АО [189]. Получены предварительные данные об отсутствии у таких больных побочных эффектов селективных ингибиторов циклооксигеназы II типа (целекоксиб) [21]. У 1-5% больных отмечается непереносимость пищевых продуктов, содержащих салицилаты и тартразин [97].

4. Накоплением брадикинина, повышающего сосудистую проницаемость. Этим эффектом обладают ингибиторы АПФ, который катализирует образование ангиотензина II и брадикинина. Частота развития АО (обычно без крапивницы) при их использовании составляет 0,1-0,5%. Замечено, что прием ингибиторов АПФ увеличивает вероятность развития АО при использовании антибиотиков и местных анестетиков [30].
5. Активацией системы комплемента по классическому (дефицит C₁ ингибитора) и альтернативному пути (рентгеноконтрастные средства, декстраны, инфекции и др.).

Следует отметить, что перечисленные выше неиммунные механизмы непереносимости пищевых продуктов и лекарственных препаратов встречаются значительно чаще, чем истинная аллергия [16].

Механизмы действия инфекционных агентов при ХК изучены недостаточно. Предполагают, что они вызывают развитие IgE-опосредованных и иммунокомплексных аллергических реакций, высвобождение медиаторов и активацию системы комплемента альтернативным путем. *Helicobacter pylori*, возможно, участвует в образовании аутоантител за счет молекулярной мимикрии с собственными белками организма и повышает проницаемость слизистой оболочки желудка и кишечника для пищевых аллергенов [195].

Гистологически, биоптаты уртикарных высыпаний при ХК характеризуются дилатацией капилляров и отеком сосочкового слоя дермы, а также выраженным смешанным воспалительным клеточным инфильтратом, состоящим из нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов и макрофагов [20].

1.5 Обследование больных ХК

В нашей стране обследование больных ХК проводят в соответствии с Медицинскими стандартами [8]. Обследование при ХК осуществляется в рамках медико-экономического стандарта 77.180, который предусматривает

обязательное выполнение лабораторных тестов: общий анализ крови, определение глюкозы, белка и белковых фракций в сыворотке крови, определение иммуноглобулинов по Манчини, анализ кала на яйца гельминтов, общий анализ мочи. Дополнительное обследование включает проведение ЭГДС.

В международной практике обследование больных ХК рекомендуют проводить в соответствии с принятым в 2008 году Европейским согласительным документом по определению, классификации и диагностике крапивниц [203]. Рекомендуемые диагностические тесты представлены в табл. 3 [203].

Таблица 3. Диагностические тесты при ХК

Группа	Подгруппа	Рутинные диагностические тесты	Дополнительная диагностическая программа
Спонтанная крапивница	Острая крапивница	Не проводятся*	Не проводятся*
	Хроническая крапивница	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ	Тесты для выявления инфекционных заболеваний (стрептококки, стафилококки, иерсинии, <i>Helicobacter pylori</i>), паразитарной инвазии, атопии, аутоантител, гормонов щитовидной железы, физические тесты, биопсия, гипоаллергенная диета на 3 недели.

Физическая крапивница	Холодовая контактная крапивница	Холодовой провокационный тест с кубиком льда, холодной водой, холодным ветром	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, криопротеины, тесты для выявления инфекционных заболеваний.
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением 0,2-1,5кг\см ² на 10-20 мин.	Не проводятся
	Тепловая контактная крапивница	Тепловой провокационный тест с горячей водой	Не проводятся
	Солнечная крапивница	Тест с УФО видимым светом	Поиск других фотодерматозов
	Дермографическая крапивница	Штриховое раздражение кожи предплечья шпателем	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ.
Другая крапивница	Аквагенная крапивница	Приложить на 20 мин. влажную салфетку температуры тела.	Не проводятся
	Холинергическая крапивница	Физические нагрузки и погружение в горячую ванну.	Не проводятся
	Контактная крапивница	Prick\patch тест в течение 20 мин.	Не проводятся
	Крапивница, индуцированная физической нагрузкой	Провокационный тест согласно анамнезу с пищевым продуктом или без него	Не проводятся

*- зависит от предполагаемой причины

Надо помнить, что согласительный документ необязателен к исполнению, в своей повседневной практической деятельности врачи руководствуются

национальными стандартами и протоколами ведения больных ХК, хотя в спорных случаях врач может сослаться на согласительный документ.

Таким образом, взгляды на необходимый объем диагностических процедур простираются от весьма значительного количества лабораторных тестов до крайне узкого их набора. Теоретически, объем диагностических мероприятий диктуется возможным спектром этиологических факторов. Но в связи с чрезвычайной широтой этого спектра, неспецифичностью клинических проявлений того или иного заболевания или состояния, которое может быть причиной крапивницы, выбор диагностических процедур остается весьма затруднительным.

Диагностика начинается с подробного сбора анамнеза: начало заболевания, частота и продолжительность высыпаний; суточные ритмы высыпаний; форма, размеры и локализация высыпаний; наличие АО; аллергологический анамнез; выявление провоцирующих и триггерных факторов; образ жизни больного, семейный анамнез. Объективный осмотр позволяет дать характеристику основному элементу крапивницы – волдырю, имеющему специфические признаки, позволяющие сразу же провести дифференциальную диагностику с иными клиническими состояниями. Необходимо обратить внимание на присутствие общих симптомов: лихорадку, артралгии, лимфаденопатию, абдоминальные симптомы. Важно на первом же приеме исключить физические варианты крапивницы путем проведения простых тестов [16].

Российский национальный согласительный документ рекомендует широкий спектр клинико-диагностического обследования при ХК. При ХК предлагается выявление очагов хронической инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой), эндокринной патологии, аутоиммунного заболевания, паразитарной инвазии, онкопатологии, вегетативной дисфункции [16]. В согласительном документе приводится примерный диагностический алгоритм у больных с ХК [16]:

1. Клинический анализ крови. Повышение СОЭ может указывать на аутоиммунные заболевания, онкопатологию, хронические

- воспалительные процессы. Эозинофилия периферической крови указывает на наличие сопутствующей атопии, паразитарной инвазии.
2. Общий анализ мочи.
 3. Выявление атопии (проведение кожных тестов с диагностическими аллергенами, исследование общего и аллергенспецифических IgE).
 4. Биохимический анализ крови (СРБ, общий белок и его фракции, билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин).
 5. Исследование в сыворотке крови IgG, IgM, IgA.
 6. При наличии признаков аутоиммунной патологии – проведение теста с аутологичной сывороткой, ревмапробы (криопреципитины, АНА, РФ, ЦИК).
 7. Антитела к ТГ и ТПО.
 8. Выявление *Helicobacter pylori*.
 9. При высокой эозинофилии периферической крови, подозрительном эпидемиологическом анамнезе проводят паразитологическое обследование (копроовоцистоскопия, дифференцированное выявление антител к антигенам токсокары, эхинококка, описторхиса, трихинеллы, лямблий).
 10. Вирусологическое обследование проводят при наличии соответствующего анамнеза, а также при наличии связи ЖК с респираторной вирусной инфекцией, герпесвирусной инфекцией и.т.д.. Выявление маркеров гепатита В и С, антител к ВИЧ проводится в рамках рутинного обследования больного без специальных показаний.
 11. Бактериологическое исследование фекалий, бактериологические посевы на флору со слизистых оболочек проводят по показаниям.
 12. УЗИ органов брюшной полости проводят по показаниям после физикального обследования.
 13. Консультации специалистов проводятся по показаниям в связи с выявлением заболеваний, ассоциированных с ЖК, с целью интерпретации полученных анализов, коррекции проводимого лечения.

Объем обследования чаще определяется отсутствием определенных причинно-следственных связей между клинической картиной заболевания и этиологическим фактором. Специфические лабораторные тесты должны быть выбраны на основании диагностических гипотез [26]. Клинически значимые находки могут служить основанием для сокращения объема обследования в случае положительного ответа на терапию [16].

Наиболее важным пунктом в установлении причин ХК является детальное изучение истории заболевания [108]. В исследовании Mekkes 72% возможных причин ХК были выявлены на основании истории заболевания [125]. В ретроспективном исследовании Kozel [107], включающим 130 больных ХК, 86% установленных диагнозов было установлено по данным анамнеза заболевания. Большинство исследователей считает, что обследование, направленное на выявление причин крапивницы, по возможности, должно назначаться с целью установления предполагаемой причины [36,209]. Отсутствие определенной причины ХК, с одной стороны, позволяет врачам относиться к бесконечным и большей частью дорогостоящим тестам критически [34]. С другой стороны, при нормальных лабораторных показателях, в отдельных случаях врач может перестраховаться и провести дополнительное обследование [62,149].

В зависимости от клинической картины заболевания и истории болезни, могут проводиться следующие тесты: полный клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, стандартное биохимическое исследование крови, функциональные исследования щитовидной железы, аутоантитела щитовидной железы, АНА, электрофорез иммуноглобулинов и белковых фракций, компоненты комплемента C_3 и C_4 , криоглобулины, IgE специфические, прик-тесты, серологическое исследование на инфекции, копроовоцистоскопия, клинический анализ мочи. Если исходные диагностические тесты имеют отклонения от нормальных величин, то должно проводиться дальнейшее обследование. Например, наличие анемии, лимфопении и положительного результата АНА

при соответствующей клинической картине может потребовать дальнейших исследований с целью исключения СКВ [43].

Диагностика аутореактивной крапивницы основывается на выявлении *in vivo* циркулирующих эндогенных факторов, вызывающих образование волдырей. На наличие этих факторов у больного ХК может указать положительный кожный тест с аутосывороткой [104]. Несмотря на отсутствие всеобщего согласия о ценности и значении этого теста, он широко используется для выявления аутореактивной крапивницы. Специфичность теста как маркера анти- FcεRI аутоантител или анти- IgE аутоантител невысокая, для подтверждения наличия функциональных аутоантител требуется проведение теста высвобождения гистамина из базофилов периферической крови доноров [101,156,182]. Для выявления анти-FcεRIα и анти-IgE антител используются базофилы от нескольких доноров с высоким и низким содержанием IgE антител в крови. При низком уровне IgE существуют условия для взаимодействия анти-FcεRIα антител сыворотки с высокоаффинными IgE рецепторами, при высоком уровне IgE возможно выявление анти-IgE антител, т.к. рецепторы насыщены IgE-антителами. Методика теста сложная, продолжительная, трудновоспроизводимая. В отличие от внутрикожного теста с аутосывороткой этот метод не адаптирован для клинического применения и широкого применения не нашел.

Простого количественного теста *in vitro* для определения анти-FcεRIα и анти-IgE не пока существует. Специфичность аутоантител подтверждается в иммунохимическом анализе *immunoassay* (Western blot или ELISA), но корреляции с функциональными тестами (высвобождение гистамина и других медиаторов) не получено. Специфичность и чувствительность этих методов низкая. В настоящее время они не применяются для диагностики аутореактивной крапивницы [101]. Методика внутрикожной пробы с аутосывороткой довольно проста. 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. Обычно используется стендовая центрифуга с относительной центробежной силой 400-500 g [104]. Приготовленная сыворотка должна быть использована немедленно во избежание инфицирования и путаницы. 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 антисептиками. Необходимо ввести 50 μ l (0,05 мл) неразведенной аутологичной сыворотки внутривожно 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. Регулярное проведение теста, постановка на двух руках снижают возможность ошибки и повышают клиническую ценность теста [158]. Никаких осложнений внутривожной пробы с аутосывороткой за все время проведения проб не отмечено.

Таким образом, внутривожный тест с аутосывороткой предназначен для выявления аутореактивной крапивницы и предположения ее аутоиммунного генеза. А отрицательный тест с аутологичной сывороткой имеет высокое негативное значение и является прогностически ценным для пациентов без функциональных аутоантител [124].

Объяснение положительной волдырной пробы после внутривожного введения аутологичной сыворотки заключается в возможном высвобождении медиаторов тучных и других клеток кожи или прямом воздействии на сосуды кожи [104].

Аллергологическое обследование (проведение кожных скарификационных\ прик-тестов, определение уровня специфических IgE в сыворотке крови) является целесообразным при наличии соответствующего анамнеза. Аллергические реакции I типа редко бывают причиной ХСК. В исследовании Buss [34], atopические заболевания были обнаружены у 23% больных ХК, а по данным Silveas [169], аллергия выявлялась у 43% пациентов с ХК. Эти данные совпадают современными представлениями о преобладании аллергических заболеваний у больных ХК по сравнению с обычным населением [151].

Согласно рекомендациям Zuberbieg и Henz [76] исследование РФ и АНА рекомендуется в случае, если имеются жалобы и клиническая картина аутоиммунного заболевания. В исследовании Buss [34] положительный РФ был определен у 5%, АНА – у 3,5% больных ХК.

Kozel и соавт. провели систематический обзор 29 исследований больных ХК, опубликованных в период с 1966г по май 2001г [106]. Был проведен анализ клинических и диагностических методов исследования взрослых пациентов с ХК, рецидивирующими АО или обоими вариантами заболевания (всего 6462 пациента). В этих исследованиях частота установленных диагнозов, этиологически значимых для ХК составила 38%. В 8 исследованиях частота инфекционных заболеваний составила 11-31%, в 11 других исследованиях, инфекционные заболевания, как причина ХК, были определены в 0-6% случаев [88,102,128,129,163,165,184,196]. У 106 (1,6%) из 6462 пациентов выявили следующие болезни: кожный васкулит - в 60 случаях, заболевания щитовидной железы – в 17 случаях, системную красную волчанку – в 7 случаях, другие заболевания соединительной ткани – в 16 случаях, парапротеинемию – в 3 случаях, наследственный ангионевротический отек – в 2 случаях [106]. В одном исследовании упоминалась взаимосвязь с неоплазией у 2-х пациентов [148]. В других исследованиях были упомянуты миелобластный лейкоз и рак молочной железы [196]. Истинная полицитемия – у 4 пациентов и рак почки у 1 пациента были обнаружены перед началом крапивницы [172].

В обзоре Kozel также был проведен анализ лабораторного обследования больных ХК. В 17 из 23 исследованиях было выполнено более 20 стандартных лабораторных анализов. В этих исследованиях частота выявленных с помощью лабораторных методов исследования заболеваний, значимых для ХК колебалась от 1 до 84%. В исследованиях, в которых проводилось менее 20 лабораторных тестов, количество идентифицированных диагнозов колебалось от 29 до 84%. Таким образом, не было найдено никакой корреляции между количеством болезней, этиологически значимых для ХК и количеством проведенных лабораторных тестов [106]. Несмотря на неоднородность полученных результатов, большинство авторов этих 29 исследований пришли к выводу об отсутствии необходимости в проведении стандартных лабораторных исследований. Лабораторные тесты должны назначаться только в том случае, если для этого есть основания в истории болезни, а история болезни является наиболее важным пунктом в установлении причин ХК [106]. В результате, большинство авторов, чьи работы анализировались в данном систематическом обзоре, пришли к следующим соглашениям: в поиске причин ХК важна история заболевания (10 исследований), стандартные лабораторные тесты не имеют большой ценности (13 исследований), лабораторные тесты могут быть использованы только на основе истории заболевания (7 исследований). В 5-ти исследованиях было точно установлено, что стандартные лабораторные тесты могут быть полезны [106].

М. Kozel с соавт. определили диагностическое значение исследования различных показателей ОАК у 350 больных ХК [107,108]: результаты исследования уровня гемоглобина и количества эритроцитов оказались бесполезными в установлении причины ХК. В итоге экспертами было рекомендовано проведение следующих лабораторных тестов: определение СОЭ, уровня лейкоцитов в периферической крови, подсчет лейкоцитарной формулы и клинический анализ мочи [36,94,142,173,184,192,208]. В работах этих авторов отмечено, что никакие отклонения от нормы и возможные причины ХК при этом не были замечены. Иногда, на практике эти тесты

проводятся только для перестраховки пациента и врача, так как в большинстве случаев никаких клинических показаний не выявляется [142]. Другие исследователи вообще советуют не проводить лабораторное обследование при обычной ХК, если она хорошо контролируется стандартной антигистаминной терапией. В статье Дэвида Хана, посвященной крапивнице [100] описана диагностическая тактика автора при отсутствии анамнестических указаний на какую-либо проблему. В такой ситуации он не обследует пациента. Только в случае неэффективности антигистаминной терапии, автор проводит диагностический поиск.

В результате этиологической неоднородности заболевания интерпретация различных причин ХК остается затруднительной в силу расходящихся данных проведенных исследований [211]. Результаты будущих исследований могут потребовать изменений имеющихся выводов и рекомендаций. Нарушение этих методических рекомендаций может быть необходимым или даже желательным в индивидуальных случаях [211].

Таким образом, на основании анализа литературных данных становится понятным отсутствие единого взгляда на объем обследования больных ХК вследствие полиэтиологичности заболевания, часто подострым неклассическим течением сопутствующих заболеваний и состояний и невозможностью проведения причинно-следственных связей между выявленной патологией и ХК.

1.6 Общие принципы лечения больных ХК

Создание международных согласительных документов по лечению ХК с 1999 – 2009 гг. способствовало установлению единых подходов к терапии ХК [203]. На общем заседании во время Третьей международной конференции по крапивнице (Urticaria 2008), проводившейся отделением дерматологии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), глобальной Европейской сетью по изучению аллергии и астмы (GA²LEN),

Европейским дерматологическим форумом (EDF) и Всемирной аллергологической организацией (WAO) были приняты рекомендации по лечению крапивницы и выделены два основных направления в ведении больных: выявление и устранение причин и/или триггеров и лечение, направленное на ослабление или купирование симптомов крапивницы [203].

1.6.1 Образовательные программы для больных ХИК

Обучение больных является важной составляющей лечения. Образовательные программы могут содержать различные формы преподнесения информации (беседа, лекция, книга, видеокассета и т.п.) и методы реализации (групповое и индивидуальное обучение). На начальном этапе полезно объяснить пациенту, что такое крапивница и что, очень часто она не имеет отношения к «аллергии». Пациента необходимо обеспечить доступной информацией о характере и длительности заболевания, о том, что заболевание не контагиозное и что в большинстве случаев серьезные, угрожающие жизни заболевания или состояния при ХК выявляются с малой вероятностью [106]. Достаточное информирование помогает установить контакт между врачом и больным, что способствует повышению эффективности лечения [193]. Может быть полезным предоставление информационных брошюр. Немаловажным является ежедневное ведение дневников, в которых больные фиксируют симптомы болезни, особенности питания и образа жизни, что дает дополнительные сведения о возможных причинах болезни и триггерных факторах [106].

1.6.2 Устранение причины и/или триггера

Следующим важным этапом в лечении ХК является устранение триггеров и возможных причин крапивницы. Необходимой предпосылкой использования

этого подхода является точный диагноз [203]. Если после устранения предполагаемого фактора достигнута ремиссия, то причинно-следственная связь может быть подтверждена только возобновлением симптомов в условиях двойной слепой провокационной пробы, т.к. возможна спонтанная ремиссия без всякой связи с устранением подозреваемой причины или триггера [203].

По результатам систематического обзора 29 исследований [106], пациентами были отмечены следующие отягчающие факторы: стресс – 16-40%, воздействие тепла (перегревание) – 23-31%, физическая нагрузка – 15-22%, лекарственные препараты – 8-15%, употребление алкоголя – 4-9% [90,109,168,191].

Если предполагаемой причиной крапивницы считают лекарственные средства, то их необходимо отменить или заменить препаратами другого класса, если продолжение лечения необходимо. Рекомендуется избегать приема аспирина и НПВП. Непереносимость НПВП отмечают 20-30% больных ХК [59]. Даже если НПВП не являются основной причиной крапивницы, то в 7-50% случаев они могут быть усугубляющим фактором ХК [56,90,109,168,191], поэтому их отмена приводит только к уменьшению симптомов крапивницы. Ингибиторы АПФ могут вызывать АО в 0,1-0,7% случаев [159].

IgE-опосредованная пищевая аллергия редко является причиной ХК. В популяции пищевая аллергия наблюдается у 2% взрослого населения [161]. Гораздо чаще при ХК наблюдаются псевдоаллергические реакции на пищевые продукты и/или на пищевые добавки [87,147,210]. Как и лекарства, псевдоаллергены могут вызывать или усиливать крапивницу. В таких случаях следует назначить диету с низким содержанием естественных и искусственных псевдоаллергенов на длительный период, по крайней мере, на 3-6 месяцев. В течение указанного срока ремиссию удается достичь примерно у 50% пациентов [206]. Дискуссионным является вопрос о строгом соблюдении неспецифических гипоаллергенных диет при ХК, так как роль неблагоприятной реакции на пищу остается сомнительной. Результаты исследования Zuberbier [206] показали, что 30% пациентов с ХК отметили уменьшение симптомов крапивницы на 10-14 день соблюдения диеты с низким содержанием

псевдоаллергенов и приблизительно 50% пациентов не отметили никакого эффекта. В исследовании Pigatto и Valsecchi [148] только 19% пациентов (всего 202 больных ХК) отметили уменьшение симптомов крапивницы на фоне соблюдения диеты. В обоих исследованиях реакции на пищевые добавки были очевидны у меньшинства пациентов. Если на фоне диетотерапии отмечается значительное улучшение, то должна быть проведена двойная, слепая, плацебоконтролируемая проба [106]. В исследовании Zuberbier [206] 73% больных из 64-х отметили уменьшение симптомов крапивницы через 2 недели после соблюдения элиминационной диеты, но обострение ХК, подтвержденное пероральным провокационным тестированием с подозреваемым продуктом заметили только у 19% пациентов. Следует отметить, что в случае IgE-опосредованных реакций устранение причинно-значимых аллергенов приводит к разрешению симптомов крапивницы в течение 24-48 часов, в то время как при псевдоаллергии благоприятный эффект диеты наблюдается не ранее чем 3 недели ее соблюдения [204]. Оправдано исключение употребления алкоголя, хотя вероятность развития обострения после приема алкоголя зависит от количества, крепости, содержания псевдоаллергенов, сопутствующего физического и эмоционального состояния больного [193].

ХК часто сочетается с различными воспалительными или инфекционными заболеваниями, которые могут быть причиной крапивницы, усугубляющим фактором или сопутствующим заболеванием. Адекватное лечение необходимо проводить при инфекциях ЖКТ, в частности вызванных *H. pylori*, или при инфекциях носоглотки [203]. Санация полости рта и лечение гингивитов приводит к улучшению состояния крапивницы в 4-35% случаев [179]. Следует добиваться элиминации кишечных паразитов, которые являются редкой причиной ХК в индустриально-развитых странах [203]. Необходимо помнить, что после эрадикации инфекции требуется не менее 8-12 недель для оценки клинического эффекта лечения [193].

Для снижения или удаления функциональных аутоантител у пациентов с ХСК применяют плазмаферез. Этот метод дает временный эффект у некоторых

больных с тяжелой формой заболевания [60]. Учитывая высокую стоимость метода, его рекомендуют только пациентам с ХСК, которые не отвечают на другие методы лечения. Накапливаются данные, подтверждающие эффективность иммуномодулирующих средств, таких как циклоспорин А [61], одним из механизмов действия которого является подавление образования функциональных аутоантител. Менее изучена эффективность других иммуномодулирующих препаратов, в том числе внутривенных иммуноглобулинов, метотрексата, азатиоприна, микофенолата мофетила, циклофосфамида, омализумаба и такролимуса.

Клиническая эффективность L-тироксина при ХК, сочетающейся с аутоиммунным тиреоидитом, у некоторых больных приводит к значительному облегчению симптомов крапивницы, и иногда - к ремиссии при одновременном снижении уровня антитиреоидных антител [199]. Есть единичные описания благоприятного влияния лечения L-тироксином на течение ХК в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом даже при эутиреоидном состоянии [79].

1.6.3 Симптоматическое лечение

Главной целью симптоматической терапии является уменьшение эффектов медиаторов тучных клеток на органы-мишени. Антагонисты H_1 рецепторов являются единственной патогенетически обоснованной группой препаратов, несомненно рекомендованных для лечения больных ХК и АО. Это обосновано патогенетически и доказано исторически. Хороший и отличный лечебный эффект H_1 – антигистаминных препаратов проявляется у 44 – 91% пациентов со всеми типами крапивницы и у 55% пациентов с ХИК [110]. В 7-ми исследованиях, привлечших 3541 пациента ХК, упоминается положительная динамика при приеме антигистаминных препаратов в 44-91% случаев [37,70,71,86,150,184,191].

Лечение больных ХК проводят, придерживаясь принципа ступенчатого подхода [181]. Препаратами первого ряда в этом случае являются H₁-антигистаминные препараты второго поколения, которые обладают положительным терапевтическим действием с наилучшим уровнем доказательности (1++) и рекомендательности (А) [193]. Все известные на сегодняшний день H₁-антигистаминные препараты действуют как обратные агонисты, стабилизируя неактивную конформацию H₁ рецептора. Для большинства H₁-антигистаминных препаратов второго поколения доказан противоаллергический и противовоспалительный эффект *in vitro* и *in vivo*. Противовоспалительный эффект обеспечивается подавлением выброса цитокинов из тучных клеток и базофилов. Что касается H₁-антигистаминных препаратов первого поколения, несмотря на исторически доказанную лечебную эффективность, применение их ограничивается большим числом нежелательных эффектов [132]. Комбинация H₁-антигистаминных препаратов первого и второго поколений эмпирически используется некоторыми врачами в случае неудовлетворительного ответа на H₁-антигистаминные препараты второго поколения, но данные, обосновывающие оправданность такой комбинации и соответствующие требованиям доказательной медицины отсутствуют [32].

Зарубежные согласительные документы рекомендуют перед переходом к альтернативной терапии повышение дозы H₁-антигистаминных препаратов до четырехкратной. Рекомендации основаны на хорошей переносимости больших доз антигистаминных препаратов второго поколения, имеющих хороший профиль безопасности. Возможные побочные эффекты от увеличенной дозы антигистаминных препаратов второго поколения меньше, чем от некоторых лекарственных препаратов для альтернативной терапии. Увеличивая дозу антигистаминного препарата второго поколения, врач должен помнить, что возможно наступление такого побочного эффекта, как седация [149,204]. Российский согласительный документ не рекомендует превышение дозы H₁-

антигистаминных препаратов, мотивируя это возможным повышением риска развития побочных эффектов, отсутствием доказательной базы [15].

Если крапивница остается невосприимчивой к высоким дозам H_1 -антигистаминных препаратов, то возможно добавление H_2 -антигистаминных лекарственных средств, что позволяет добиться у некоторых пациентов более выраженного подавления симптомов крапивницы, чем использование только одних H_1 -антигистаминных препаратов [31,146]. Рекомендации совместного использования H_1 - и H_2 -антигистаминных препаратов соответствуют уровню доказательности С. Полагают, что если через 3-4 недели лечебный эффект не наступает, то следует отменить H_2 -антигистаминные препараты. Вероятный синергизм между H_1 - и H_2 -антагонистами может быть обусловлен повышением H_2 -антигистаминными препаратами уровня H_1 -антигистаминных лекарственных средств в плазме [171].

Слабая ответная реакция на антигистаминные препараты наиболее распространена у пациентов с компрессионной крапивницей, уртикарным васкулитом или у пациентов с развивающейся или установившейся диффузной болезнью соединительной ткани [36,108]. Если течение заболевания характеризуется тяжелыми симптомами (возникновением АО), то эффективным может быть короткий курс лечения системными ГКС, хотя контролируемые исследования по этому поводу отсутствуют [203]. При неполном контроле заболевания антигистаминными препаратами возможно дополнительное использование антилейкотриеновых препаратов. Эти препараты могут быть эффективны у больных с положительным тестом с аутосывороткой, непереносимостью НПВП, пищевых добавок, а также в некоторых случаях идиопатической крапивницы [110,175,204].

Если же эта вышеописанная терапия не оказывает должного лечебного действия, то в таком случае возможно назначение циклоспорина А. В исследовании Grattan было показана эффективность циклопорина А у пациентов с тяжелой аутоиммунной крапивницей, причем улучшение наблюдалось спустя 4-5 месяцев после лечения [61]. Плазмаферез [60] и

внутривенное введение человеческого иммуноглобулина [140] могут быть эффективными в случае аутореактивной крапивницы.

В работе Staubach показана клиническая эффективность аутогемотерапии (уменьшение симптомов крапивницы и потребности в антигистаминных препаратах) у больных ХСК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой [177].

В качестве альтернативной терапии могут быть рассмотрены варианты с применением сульфасалазина, гидроксихлорохина, дапсона, метотрексата, варфарина и др. (градация рекомендаций D).

Учитывая возможные спонтанные изменения тяжести крапивницы и развитие спонтанной ремиссии, целесообразно каждые 3- 6 месяцев оценивать необходимость продолжения терапии или назначения альтернативных препаратов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 196 пациентов с диагнозом ХИК, обследованных в отделении аллергологии и иммунотерапии ГНЦ «Института иммунологии ФМБА России» в 2005-2009 гг. Выборка была сплошной, критерии включения и исключения не применялись. Все больные были обследованы однократно, в период обострения ХИК. На момент обследования все больные получали рекомендованную стандартами терапии [8], из них 23 пациента принимали системные ГКС. Ретроспективный анализ проводился на основании следующих данных историй болезни:

- анамнеза заболевания
- лабораторных показателей
- данных аллергологического обследования
- данных инструментального исследования
- оценки эффективности антигистаминной терапии
- оценки тяжести заболевания при поступлении больного

2.1 Оценка анамнеза заболевания:

1. Возраст больного в момент обращения.
2. Возраст больного в дебюте заболевания.
3. Характеристики и особенности течения заболевания (продолжительность, степень тяжести, количество госпитализаций, связанных с обострениями), наличие или отсутствие АО, наличие клинических проявлений аутоиммунных нарушений и неспецифического воспаления (лихорадки, артралгии, миалгии, витилиго, фотодерматита, livedo reticularis,) признаков кожного

васкулита (жжение и болезненность кожи, резидуальных изменений в месте высыпаний).

4. Сбор анамнеза с целью выявления сопутствующих заболеваний. При наличии показаний пациенты были консультированы эндокринологом, отоларингологом, психоневрологом, гинекологом, паразитологом и другими специалистами.
5. Опрос больного для выявления возможных триггеров (связь обострения ХИК с эмоциональными и физическими нагрузками, ОРВИ, менструальным циклом, приемом определенных пищевых продуктов и лекарственных препаратов (НПВП, антибиотиков, витаминов), пищевых добавок).
6. Сбор аллергологического анамнеза.

При объективном обследовании тяжесть ХК оценивалась от 0 до 3 баллов по 4-х-балльной шкале Гривса по каждому из двух параметров (кожный зуд, количество уртикарных элементов). Тяжесть состояния определялась как сумма баллов интенсивности кожного зуда и количества уртикарных элементов. Сумма от 0 до 2 баллов соответствовала легкой степени тяжести ХК, 3-4 балла – средней степени тяжести, 5-6 баллов - тяжелой степени [204].

2.2 Оценка лабораторных показателей

Лабораторное обследование больных ХИК проводилось согласно протоколу по диагностике крапивниц и АО [16].

Анализ лабораторных показателей включал:

1. Оценку лабораторных показателей путем сравнения с референсными значениями [19]:
 - ОАК (содержание эритроцитов ($3,8-5,8 \cdot 10^{12}/л$), гемоглобина (110-165 г/л), лейкоцитов ($3,5-10,0 \cdot 10^9/л$), палочкоядерных (1-6%) и

сегментоядерных нейтрофилов (43-68%), эозинофилов (1-5%), базофилов (0-1%), лимфоцитов (17-48%), моноцитов (4-10%), СОЭ (2-20 мм/ч).

- биохимического анализа крови: содержание белка (63-85г/л), белковых фракций (α_1 – 1,2-4%, α_2 – 2-11%, γ – 7-17%), мочевины (2,5-8,3ммоль/л), креатинина (53-115 мкмоль/л), глюкозы (3,6-6,1 моль/л), холестерина (2,6-6,7ммоль/л), трансаминаз (АЛТ (5-40ЕД/л), АСТ (5-37ЕД/л), общего билирубина (0-20 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (25-120 ЕД/л).
 - иммунологических показателей: IgG (800-1800 мг%), IgA (10-350 мг%), IgM (80-250 мг%), IgE общ. (0-130 МЕ/мл), СРБ (0-5 г/л), РФ (отр.), антиДНК (0-20 ЕД), криопротейны (отр.), АНФ (отр.), АНФ-Нер-2 (отр.), ЦИК (0-130 ед.), АСЛ-О (0-200 МЕ/мл), р-ANCA (отр.), с-ANCA (отр.).
 - гормонального профиля щитовидной железы и антител к ткани щитовидной железы в сыворотке крови: ТТГ (0,4-4,2 мкМЕ/мл), Т4св. (10-34 пмоль/мл), антител к ТГ (0-115 МЕ/мл), антител к ТПО (0-34 МЕ/мл).
2. Серологические исследования с целью диагностики гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса.
 3. Выявление в сыворотке крови антител к антигенам токсокары, трихинеллы, описторхисов, эхинококка, лямблий.
 4. Бактериологическое исследование фекалий.
 5. Бактериологическое исследование отделяемого из зева на флору и грибы.

Для характеристики иммунологических показателей, выраженных в титрах (РФ, АНФ, АНФ-Нер-2, р-ANCA, с-ANCA), использовали среднюю геометрическую титров антител, которую определяли по формуле:

$$\text{Log } 2M = \frac{E \text{Log } 2a_{in}}{N}, \quad (1)$$

где $\text{log}2M$ – 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 [9].

2.3 Оценка данных аллергологического обследования

Больным ХИК, которым по состоянию здоровья можно было на 3-5 дней отменить антигистаминные препараты, проводилось аллергологическое обследование с помощью кожного тестирования с коммерческими водно-солевыми бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, пищевыми аллергенами (производитель НПО Микроген ФГУП, Россия). Некоторым больным был проведен внутрикожный тест с ауто-сывороткой.

2.4 Оценка данных инструментального исследования

В соответствии с данными анамнеза, больным ХИК проводились следующие исследования:

1. ЭГДС с последующим определением базальной секреции и выявлением методом ПЦР *Helicobacter pylori* в желудочном соке.
2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы.
3. Рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа.

2.5 Анализ эффективности H₁-антигистаминной терапии

Оценка эффективности H₁-антигистаминной терапии проводилась на основании оценки больного и врача основных клинических симптомов ХК по данным историй болезни.

Эффект от приема антигистаминных препаратов считался полным при исчезновении волдырных высыпаний и кожного зуда, неполным - при уменьшении кожного зуда, интенсивности и количества волдырных высыпаний. Отсутствие эффективности антигистаминных препаратов констатировали при сохранении кожного зуда, сохранении интенсивности высыпаний.

2.6. Статистический анализ полученных результатов

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica» v. 8.0 (StatSoft, США).

Анализ качественных данных включал подсчет абсолютных и относительных частот (долей) для каждого значения. Расчет границ 95% ДИ для долей производился с использованием Интернет-калькулятора [85]. Статистическую значимость различия долей определяли сравнением их ДИ: если ДИ не пересекались, то различия частот считались статистически значимыми (с уровнем значимости 0,05 для 95% ДИ). Статистическую значимость различия частот в изучаемой выборке с популяционной частотой определяли сравнением ДИ для выборочной доли с популяционным значением. Если точечная оценка популяционного значения находилась вне рассчитанного по выборке ДИ, то считали, что выборка статистически значимо отличалась от популяции по частоте изучаемого признака [12].

С целью анализа вида распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественного признака выборку описывали с помощью среднего значения

М и стандартного отклонения s в формате $M \pm s$, вычисляли минимальное и максимальное значение. При отличном от нормального распределении признака выборку описывали с помощью медианы (Me) и квартилей [Q_1 ; Q_3] [13].

Для оценки совпадения заключений о степени тяжести у разных врачей был проведен анализ согласованности независимых диагностических заключений. Для этого, 4 врача отделения, работающие независимо друг от друга, дали заключения о степени тяжести ХИК у 24 больных. Результаты были оценены с помощью коэффициента каппа (K). Расчет K производился с использованием Интернет-калькулятора [84].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Общая характеристика больных ХИК

В исследованной группе ХИК в 3,4 раза чаще встречались женщины - 151/77% (95% ДИ: 71-82%), чем мужчины 45/23% (18-29%). Возраст обратившихся женщин - 42 ± 14 лет, мужчин – 36 ± 13 .

Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Табл. 1. Распределение больных ХИК по полу и возрасту (n=196)

Число больных		Возраст больных ХИК						
		15-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	71-80 лет
Мужчины (n=45)	N	6	13	11	8	5	2	0
	% (95% ДИ)	13% (6-27%)	29% (18-43%)	24% (14-39%)	18% (9-32%)	11% (4-24%)	5% (0-16%)	0% (0-9%)
Женщины (n=151)	N	6	28	39	33	31	9	5
	% (95% ДИ)	4% (1-9%)	19% (13-26%)	26% (19-33%)	22% (16-29%)	21% (15-28%)	6% (3-11%)	2% (0-6%)

Мужчины во всех возрастных периодах обращались за медицинской помощью с одинаковой частотой, тогда как у женщин наибольшая обращаемость отмечена в возрастном интервале от 21 до 60 лет (табл.1).

Дебют заболевания приходился на трудоспособный возраст: у женщин 36 ± 14 лет, у мужчин – 31 ± 13 .

Непрерывное течение ХИК наблюдалось у 104/53% (46-60%) больных, рецидивирующее течение – у 92/47% (40-54%). Количество рецидивов (2 [1; 3]) колебалось от 0,1 до 10 раз в год. Количество госпитализаций, связанных с обострениями ХИК, составило от 1 до 8 раз в год (1,5 [1; 2]). Длительность ХИК (34 мес. [23; 45]) колебалась от 2 месяцев до 43 лет (табл. 2).

Табл. 2. Распределение больных ХИК по длительности заболевания (n=196)

	Длительность ХИК				
	менее 1 года	1-5 лет	6-10 лет	11-20 лет	21-43 года
N	49	92	25	16	14
% (95% ДИ)	25% (19-32%)	47% (40-54%)	13% (9-18%)	8% (5-13%)	7% (3-14%)

Из 196 больных ХИК 183/93% (89-96%) до обращения в Институт иммунологии наблюдались у различных врачей-специалистов; 13/7% (4-11%) больных не обращались за медицинской помощью вообще и принимали лекарственные препараты самостоятельно.

Табл. 3. Число больных ХИК (N), наблюдавшихся у различных врачей-специалистов до обращения в клинику Института иммунологии (n=183)

	N	% (95% ДИ)
Терапевт	71	36% (30-43%)
Дерматолог	38	19% (14-26%)
Аллерголог	75	38% (32-45%)

Таким образом, наибольшее количество больных ХИК обращались за врачебной помощью к врачам-аллергологам и терапевтам (табл. 3).

3.2 Клиническая характеристика больных ХИК

Из 196 человек у 143/73% (66-79%) наблюдали сочетание крапивницы и АО различной локализации, у 53/27% (21-34%) отмечалась только крапивница.

Распределение больных ХИК по степени тяжести заболевания, оцененной с использованием шкалы Гривса, представлено в табл. 4.

Табл. 4. Распределение больных ХИК по степени тяжести (n=196)

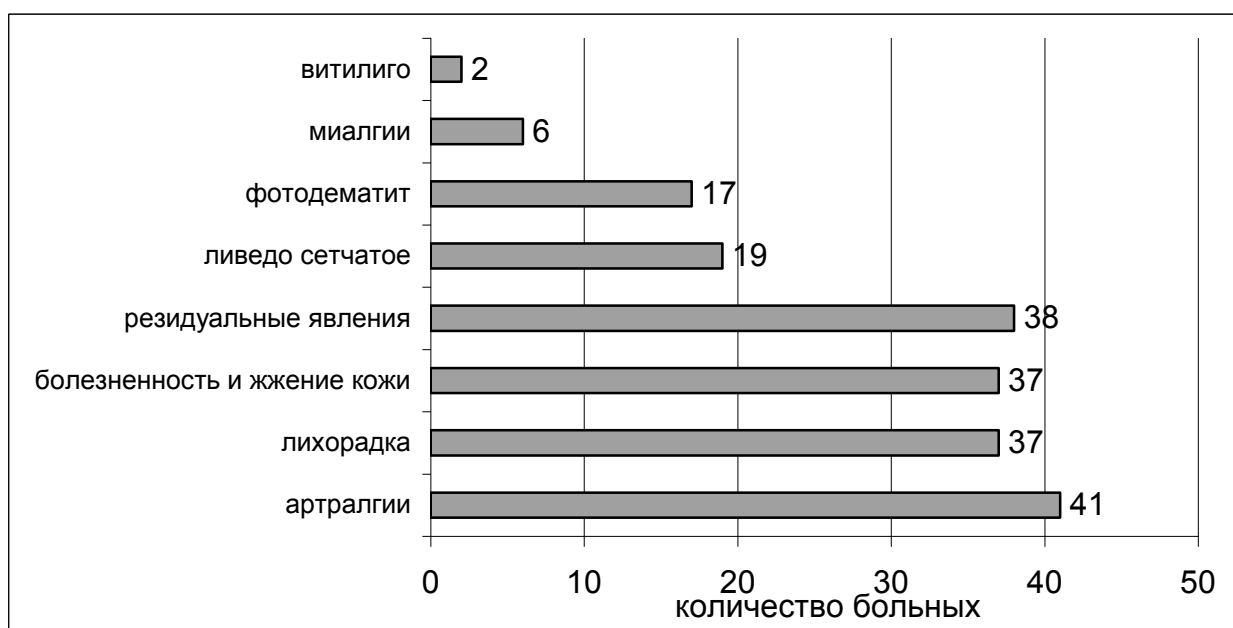
Тяжесть ХИК	N	% (95% ДИ)
Легкая	26	13% (9-19%)
Средняя	103	53% (46-59%)
Тяжелая	67	34% (28-41%)

Как следует из табл. 4, в данной выборке преобладали больные со средней (53%) степенью тяжести ХИК.

Для оценки совпадения заключений о степени тяжести был проведен анализ согласованности независимых диагностических заключений у 6 пар врачей, работающих в отделении общей аллергологии и иммуноотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Из них для 3-х пар врачей $K=0,87$ (95% ДИ: 0,71–1) (высокая согласованность), для других 3-х пар врачей $K=0,75$ (95% ДИ: 0,53-0,97) (существенная согласованность).

Из 196 пациентов ХИК 90/46% (39-53%) имели одно или несколько клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления (артралгии, миалгии, лихорадка, фотодерматит, livedo reticularis) и/или признаки кожного васкулита (рис. 1). Все пациенты были консультированы ревматологом, и ни у одного не был выставлен диагноз аутоиммунного заболевания.

Рис.1. Количество больных ХИК, имеющих клинические проявления аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаки кожного васкулита (n=90)



Частоты сопутствующих заболеваний по данным проведенного обследования у больных ХИК представлены в табл. 5. Все диагнозы, кроме патологии ЖКТ выставлялись профильными специалистами.

Табл. 5. Заболевания у больных ХИК, выявленные по результатам проведенного обследования (n=196)

Заболевание	N	%* (95% ДИ)
Заболевания ЖКТ:		
Хронический гастрит и гастродуоденит	191	97 (94-99%)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки и желудка	14	7 (4-12%)
Дискинезия желчевыводящих путей	51	26 (20-33%)
Хронический холецистит	33	17 (12-23%)
Хронический панкреатит	25	13 (9-18%)
Эндокринная патология:		
Хронический аутоиммунный тиреоидит	41	23 (17-29%)
Миома матки	18	12 (8-18%)
Дисфункция яичников	9	6 (3-11%)
Мастопатия	5	3 (1-8%)
Климактерический синдром	5	3 (1-8%)
Сахарный диабет	2	1 (0-4%)
Нарушение толерантности к углеводам	37	19 (14-25%)
Синдром инсулинорезистентности	3	2 (0-5%)
Заболевания ЛОР-органов		
Хронический тонзиллит, в т.ч.	131	67 (60-73%)
а) простая форма	80	61 (53-69%)
б) токсико-аллергическая форма	51	39% (31-47%)
Паразитозы (лямблиоз, токсокароз, описторхоз, энтеробиоз)	6	9 (5-14%)
Аллергические заболевания:		
Сезонный аллергический ринит	10	5 (3-9%)
Круглогодичный аллергический ринит	7	4 (1-7%)
Атопическая бронхиальная астма	5	3 (1-6%)

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания заболеваний

В нашей выборке не было ни одного больного, у которого не было бы выявлено по результатам инструментальных методов обследования (ЭГДС, УЗИ) какого-либо заболевания ЖКТ. Таким образом, все 196/100% больных

ХИК имели хронические воспалительные заболевания ЖКТ. У 105/54% (47-60%) из 196 больных во время обследования вышеуказанные заболевания ЖКТ находились в стадии обострения. А по данным анамнеза четкую связь обострений заболеваний ЖКТ с обострениями ХИК отмечали 31/16% (11-22%) больной.

Из 196 человек у 131/67% отоларингологом диагностирован хронический тонзиллит, и из них 34/26% (19-34%) пациентов на момент обследования находились в стадии обострения хронического тонзиллита. Связь обострения хронического тонзиллита с обострением крапивницы в анамнезе отмечена у 14/11% (6-17%) больных ХИК.

Следует отметить, что совпадение обострений вышеуказанных соматических заболеваний с обострением крапивницы является субъективным мнением самих пациентов и не оценивалось лечащим врачом.

В табл. 6 представлены частоты сопутствующих хронических воспалительных заболеваний у больных ХИК в период обследования.

Табл. 6. Хронические воспалительные заболевания у больных ХИК (n=196)

Заболевание	N	% (95% ДИ)
Хронический бронхит	4	2% (0-5%)
Хронический синусит	7	4% (1-7%)
Хронический пиелонефрит	12	6% (3-11%)
Хроническая герпесвирусная инфекция	9	5 (2-9%)

Из этих больных, на момент обследования в стадии обострения хронического синусита находились 3 больных ХИК, хронического бронхита – 2, хронического пиелонефрита – 5, хронической герпесвирусной инфекции – 3. Но указаний о связи обострения крапивницы с вышеуказанными заболеваниями у больных в анамнезе не было выявлено.

3.3 Триггерные факторы ХИК

Из 196 обследованных 149/76% (70-81%) больных отмечали усиление высыпаний под действием триггеров (табл. 7).

Табл. 7. Триггеры обострений ХИК в исследуемой группе (n=196)

Триггеры обострений ХИК	N	%* (95% ДИ)
Стресс	90	46% (39-53%)
Пищевая нагрузка	53	27% (21-34%)
Лекарственные препараты, в т.ч. НПВП	50 31	26% (20-32%) 62% (48-74%)
ОРВИ	23	12% (8-17%)
Предменструальный синдром	9	6% (3-11%)

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания триггеров

3.4 Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования больных ХИК

3.1.1 *Общеклинический анализ крови*

Изменение хотя бы одного показателя ОАК было отмечено у 94/48% (42-55%) пациентов из 196. У 102/52% (45-59%) все показатели ОАК оставались в пределах нормальных величин.

В клинических анализах крови у больных ХИК отмечены следующие изменения: лейкоцитоз обнаружен у 38/19% (14-26%), который у 16 пациентов совпал по времени с назначением системных ГКС; ускорение СОЭ выявлено у 21/11% (7-16%). После отмены терапии системными ГКС уровень лейкоцитов периферической крови нормализовался у всех пациентов. Причина лейкоцитоза у остальных больных не могла быть объяснена имеющимися у них сопутствующими заболеваниями. Изменения в лейкоцитарной формуле характеризовались палочкоядерным сдвигом у 27/14% (10-19%), моноцитозом - у 27/14% (10-19%), эозинофилией - у 13/7% (4-11%).

В табл. 8 приведены меры центральной тенденции (M, Me) и рассеяния (s, Q₁, Q₃, min, max) параметров ОАК.

Табл. 8. Описательные характеристики параметров ОАК (n=196)

Параметры ОАК	M \pm s	Me [Q ₁ , Q ₃]	Min	Max	Референсные значения
Эритроциты		4,7 [4,4; 5]	3,08	6,8	3,8-5,8*10 ¹² /л
Гемоглобин	138 \pm 15		91	181	110-165г/л
Лейкоциты		7,4 [6,1; 9,3]	4	18,7	3,5-10*10 ⁹ /л
Палочкоядерные нейтрофилы		3 [1; 5]	0	19	1-6%
Сегментоядерные нейтрофилы		56 [51; 75]	38	85	43-68%
Эозинофилы		1 [0; 3]	0	13	1-5%
Базофилы		0 [0; 0]	0	3	0-1%
Лимфоциты	23 \pm 9		5	51	17-48%
Моноциты		7 [5; 9]	0	16	4-10%
СОЭ		8 [5; 15]	2	43	2-20мм/ч

Таким образом, средние значения и медианы всех показателей ОАК крови находились в пределах нормальных величин. Разброс значений каждого параметра (среднее квадратичное отклонение и интерквартильный размах) также не выходили за пределы нормальных величин. Максимальные и минимальные значения всех параметров ОАК находились за пределами референсных значений. Следует отметить, что эти измененные показатели ОАК не привели к формированию какой-либо диагностической концепции. У всех больных ХИК выявленные изменения параметров ОАК не были стойкими, в динамике отмечена нормализация показателей. Аномально высокие значения показателей ОАК, специфические изменения форменных элементов крови (токсическая зернистость нейтрофилов, атипичные, незрелые формы элементов, вакуолизация и др.) не выявлены ни в одном случае.

В табл. 9 представлены частоты больных ХИК, имеющих клинические признаки хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения и/или клинические признаки проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита в группах с

нормальными и воспалительными (лейкоцитоз и/или палочкоядерный сдвиг и/или моноцитоз и/или ускорение СОЭ) показателями ОАК.

Табл. 9. Частоты различных заболеваний при фиксации воспалительных либо нормальных показателей ОАК*

Параметры		Воспалительные изменения крови (n=86/44% (37-51%))		Нормальные показатели крови (n=110/56% (48-2%))	
		N	% (95%ДИ)	N	% (95%ДИ)
Больные с хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения	Хронический тонзиллит:				
	Простая форма	4	5 (1-12%)	8	7 (4-14%)
	Токсико-аллергическая форма	27	31 (23-42%)	24	22 (15-31%)
	Хронические воспалительные заболевания ЖКТ	46	53 (43-64%)	59	55 (45-63%)
	Хронический гепатит С	0	0 (0-0,05%)	1	1 (0-5%)
	Хронический синусит	2	2 (0-8%)	1	1 (0-5%)
	Хронический бронхит	0	0 (0-0,05%)	2	2 (0-7%)
	Хронический пиелонефрит	2	2 (0-8%)	3	3 (0-8%)
	Хроническая герпесвирусная инфекция	1	1 (0-7%)	2	2 (0-7%)
Хронический фурункулез	1	1 (0-7%)	0	0 (0-0,04%)	
Больные ХИК, имеющие клинические проявления аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаки кожного васкулита		52	60 (50-70%)	38	35 (27-45%)

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания нозологических форм

Частоты встречаемости больных в стадии обострения хронических заболеваний в группах больных ХИК с нормальными и воспалительными изменениями в крови не различаются. В группе больных, имеющих

воспалительные изменения крови, чаще встречаются больные с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита, чем в группе больных ХИК с нормальным анализом крови (табл. 9).

3.4.2 Биохимический анализ крови

Биохимическое исследование сыворотки крови было проведено всем больным ХИК. В табл. 10 приведены меры центральной тенденции (M; Me) и рассеяния (s; Q₁, Q₃, min, max) параметров биохимического анализа крови.

Табл. 10. Описательные характеристики параметров биохимического анализа крови (n=196)

Параметры биохимического анализа крови	M _± s	Me [Q ₁ , Q ₃]	Min	Max	Референсные значения
Общий белок	73 _± 5		57	85	63-85г/л
Альфа 1 глобулины		3,2 [2,5; 4]	1,3	8,9	1,2-4%
Альфа 2 глобулины		9,7 [8,6; 10,7]	6,8	14,9	2-11%
Гаммаглобулины	16 _± 5		1,4	26,6	7-17%
Мочевина		4,9 [4; 5,7]	2,5	8,2	2,5-8,3ммоль/л
Креатинин	84 _± 13		55	110	53-115мкмоль/л
Общий билирубин		10 [7,4; 15]	3,4	67	0-20мкмоль/л
АЛТ		19 [15; 26]	7	176	5-40ЕД
АСТ		20 [17; 24]	10	107	5-37ЕД
Щелочная фосфатаза		70 [53; 85]	25	197	25-120ЕД
Глюкоза		5 [4,6; 5,4]	2,9	14,1	3,6-6,1ммоль/л
Холестерин	5 _± 1,2		2,7	8,7	2,6-6,7ммоль/л

Средние значения и медианы всех показателей биохимического анализа крови, а также разброс значений каждого параметра (среднее квадратичное отклонение и интерквартильный размах) находились в пределах нормальных величин. Максимальные значения всех параметров биохимического анализа крови и минимальные значения гаммаглобулинов и глюкозы выходили за пределы референсных значений.

В табл. 11 представлены частоты больных ХИК, имеющих отклонения от нормальных показателей биохимического анализа крови.

Табл. 11. Количество больных с отличными от референсных показателей биохимического исследования сыворотки крови в исследуемой группе (N)

Параметры	Количество обследованных	N	% (95%ДИ)
Альфа 1 глобулины	82	17	21 (13-31%)
Альфа 2 глобулины	82	12	15 (8-24%)
Гаммаглобулины	82	29	35 (26-46%)
Общий билирубин	191	13	7 (4-11%)
АЛТ	196	14	7 (4-12%)
АСТ	196	3	2 (0-5%)
Щелочная фосфатаза	162	7	4 (2-9%)
Глюкоза	196	12	6 (3-11%)
Холестерин	109	10	9 (5-16%)

3.4.3 Иммунологическое обследование

Иммунологическое исследование сыворотки крови проведено 181 больным ХИК (табл. 12).

Табл. 12. Количество больных ХИК (N) с отличными от референсных значениями иммунологических тестов

Параметры	Количество обследованных	N	% (95% ДИ)	Частота обнаружения измененных значений в популяции здоровых людей [6,10]
Криопроотеины	86	4	5% (1-12%)	нет данных
РФ	90	29	32% (23-42%)	4-20%
СРБ	133	29	22% (16-30%)	нет данных
ЦИК	86	61	71% (61-80%)	нет данных
АнтиДНК	91	25	27% (19-37%)	2,5%
АНФ-Нер-2	45	21	47% (33-61%)	1-3%
АСЛ-О	107	35	33% (25-42%)	нет данных
АНФ	80	3	4% (1-11%)	1-3%
p-ANCA	78	10	13% (7-22%)	3-4%
Ig G	60	25	42% (30-54%)	нет данных
Ig M	60	7	12% (5-22%)	нет данных
Ig A	60	10	17% (9-28%)	нет данных
Ig E общ	154	58	38% (30-46%)	нет данных

Положительные ревмапробы не являются единственным основанием для диагностики аутоиммунной патологии, т.к. в небольшом проценте встречаются в здоровой популяции [6,10]. Как видно из табл. 13, в нашей группе больных встречаемость ряда ревматологических показателей (РФ, антиДНК, АНФ-Нер-2, р-ANCA) превышает популяционную, что может свидетельствовать об участии аутоиммунных механизмов в развитии ХИК.

В табл. 13 представлены частоты больных ХИК, имеющих отклонения от референсных значений иммунологических тестов в группах больных с наличием/отсутствием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита.

Табл. 13. Количество больных ХИК с отличными от референсных значениями иммунологических тестов (N) среди больных с наличием или отсутствием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита

Параметры	Больные с наличием клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=90, 46%)			Больные без клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=106, 54%)		
	Количество обследованных	N	% (95% ДИ)	Количество обследованных	N	% (95% ДИ)
Криопротеины	57	4	7% (2-17%)	30	0	0 (0-13%)
РФ	56	21	38% (26-51%)	34	8	24% (12-40%)
СРБ	72	19	26% (18-38%)	61	10	16% (9-28%)
ЦИК	57	39	68% (55-79%)	29	22	76% (58-88%)
антиДНК	59	16	27% (17-40%)	32	9	28% (15-46%)
АНФ-Нер-2	31	12	39% (24-56%)	14	9	64% (39-84%)
АСЛ-О	55	21	38% (26-51%)	52	14	27% (17-40%)
АНФ	52	3	6% (1-16%)	28	0	0 (0-14%)
р-ANCA	50	8	16% (8-29%)	28	2	7% (1-24%)
Ig G	34	10	29% (17-46%)	26	15	58% (39-74%)
Ig M	34	4	12% (4-27%)	26	3	12% (3-30%)
Ig A	34	3	9% (2-23%)	26	7	27% (13-46%)
Ig E общ	69	20	29% (20-41%)	85	38	45% (35-55%)

Частоты измененных иммунологических показателей в сыворотке крови в группах больных ХИК с наличием и с отсутствием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита статистически значимо не различаются (табл. 18).

В табл. 14 приведены меры центральной тенденции (M; Me) и рассеяния (s; Q₁, Q₃, min, max), средняя геометрическая титров антител иммунологических тестов.

Табл. 14. Описательные характеристики показателей иммунологического исследования сыворотки крови (n=181)

Параметры	M±s	Me [Q ₁ , Q ₃]	Средняя геометр. титров антител	Min	Max	Референсные значения
РФ			1:30	0	1:320	Отр.
СРБ		2 [2; 4,3]		0	34	0-5г/л
ЦИК		198 [125; 270]		35	546	0-130 ЕД
АнтиДНК		15 [9; 22]		0	44	0-20 ЕД
АНФ-Нер-2			1:52	0	1:160	Отр.
АСЛ-О		200 [84; 353]		13	1600	Отр.
АНФ			1:39	0	1:108	Отр.
p-ANCA			1:26	0	1:80	Отр.
Ig G		1440[950;1970]		609	2200	800-1800мг%
Ig M		179 [116; 200]		30	500	80-250мг%
Ig A	214±100			6	480	100-350мг%
Ig E общ.		71 [25; 200]		5	1000	0-130 МЕ/мл

Как следует из табл. 14, Me и Q₃ ЦИК, Q₃ антиДНК, АСЛ-О и Ig E общ. находятся вне референсных значений. Максимальные значения всех иммунологических показателей и минимальные значения IgG, IgM и IgA выходят за пределы нормальных величин.

3.4.4 Исследование функционального состояния щитовидной железы и выявление повышенного уровня антител к ТГ и ТПО

Исследование сыворотки крови на наличие антител к ТГ и/или ТПО проведено 177 больным (табл. 15). Данное исследование не было проведено по техническим причинам 14 больным ХИК. Кроме того, на момент обследования 5 больных ХИК уже имели диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит» и регулярно наблюдались эндокринологом, у этих 5 больных антитела не исследовали. Из 177 обследованных, у 39/22% (17-29%) было выявлено повышение хотя бы одного показателя. Все больные ХИК, имеющие в сыворотке крови повышенный уровень антитиреоидных антител, были консультированы эндокринологом. Диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит» впервые выставлен 36 больным. У остальных 3 больных с повышенным уровнем антитиреоидных антител состояние расценено как антителоносительство. Таким образом, ХАИТ имели 41/23% (17-29%) из 182 больных ХИК.

Табл. 15. Количество больных ХИК с повышенным уровнем антитиреоидных антител (N) в исследуемой группе

Параметры	Количество обследованных	N	% (95% ДИ)
Антитела к ТГ	177	19	11% (7-16%)
Антитела к ТПО	93	7	8% (3-15%)
Антитела к ТГ и ТПО	93	13	14% (8-23%)

Лабораторное исследование функционального состояния щитовидной железы проведено 181 пациентам (табл. 16). Из них эндокринологом диагноз «первичный гипотиреоз» выставлен 28/15% (11-22%), тиреотоксикоз – 3/2% (0-5%). В группе больных (n=28), у которых был выявлен гипотиреоз, 11/39% (24-58%) имели ХАИТ.

Табл. 16. Количество больных ХИК с изменениями уровня ТТГ и свободного Т₄ (N) в исследуемой группе

Параметры	Количество обследованных	Количество пациентов с результатами, превышающими референсные значения		Количество пациентов с результатами ниже референсных значений	
		N	% (95% ДИ)	N	% (95% ДИ)
ТТГ	181	28	15% (11-22%)	0	0 (0-3%)
Т ₄ свободный	176	4	2% (0-6%)	10	6 (3-10%)

3.4.5 Серологическое исследование инфекционных возбудителей

Из 196 обследованных антитела к ВИЧ не обнаружены ни у одного пациента, HbsAg выявлен у 1 (0,5%), анти-HCV – у 6 (3%). Активная фаза гепатита С наблюдалась у 1 пациента, в остальных случаях (n=5) гепатит находился в фазе ремиссии. У 1 человека оказалась положительной реакция Вассермана, диагноз сифилиса не был подтвержден. Причина положительной реакции Вассермана осталась невыясненной.

3.4.6 Выявление паразитарных инвазий

С целью исключения паразитарной инвазии 165 пациентам проведено определение суммарных антител к гельминтам в сыворотке крови, и 18 больным проведена копроовоцистоскопия. Из 165 человек у 33/20% (15-27%) обнаружены антитела к антигенам гельминтов: у 14 больных выявлены антитела к лямблиям, у 18 - антитела к токсокаре, у 1 – антитела к описторхису. Антитела к эхинококку и трихинелле не обнаружены ни у одного пациента. Копроовоцистоскопия позволила обнаружить у 1 чел. *B. Hominis*, у 3 чел. – *Lambliia intestinalis*, у 1чел. – *Enterobius vermicularis*. Клиника токсокароза наблюдалась у 1 пациента, который направлен на консультацию к

паразитологу, подтвердившему диагноз. У 1 человека выявлен описторхоз в хронической стадии. Таким образом, паразитарные заболевания выявлены у 6/4% (2-8%) больных.

3.4.7 Бактериологическое исследование фекалий

Бактериологическое исследование фекалий проведено 172 пациентам (табл. 17). Изменение хотя бы одного параметра выявлено у 146/85% (79-90%) больных ХИК.

Табл. 17. Количество пациентов ХИК с показателями микрофлоры кишечника, выходящими за референсный диапазон (N) (всего обследовано 172 чел.)

Параметры	N	% (95% ДИ)
Бифидобактерии (низкие титры)	45	26 (20-33%)
Лактобактерии (низкие титры)	13	8 (4-13%)
Кишечная палочка (сниженные или повышенные титры)	46	27 (21-34%)
Лактознегативная кишечная палочка (повышенные титры)	31	18 (13-24%)
Гемолизирующая кишечная палочка (повышенные титры)	27	16 (11-22%)
Золотистый стафилококк (повышенные титры)	15	9 (5-14%)
Протей (повышенные титры)	4	2 (0-6%)
Грибы рода <i>Candida</i> (повышенные титры)	32	19 (13-25%)
Сульфитредуцирующие клостридии (повышенные титры)	42	24 (19-31%)

3.4.8 Выявление хеликобактерной инфекции и результаты ЭГДС

У 161 из 196 больных была выполнена ЭГДС. При эндоскопическом исследовании поверхностный хронический гастрит диагностирован у 12/7% (4-13%), хронический гастродуоденит – у 81/50% (43-58%), гипотрофический гастрит – у 61/38% (31-46%), эрозивный гастрит – у 7/4% (2-9%), язвенная

болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения – у 2/1% (0-5%), в фазе рубцовых изменений – у 12/7% (4-13%) больных. В нашей выборке не было ни одного больного, у которого не было бы выявлено по результатам инструментальных методов обследования (ЭГДС, УЗИ) какого-либо заболевания ЖКТ.

Исследование желудочного сока на наличие *Helicobacter pylori* проведено 118 больным, из которых у 51/43% (35-52%) выявлена хеликобактерная инфекция.

3.4.9 Бактериологическое исследование отделяемого из зева

Бактериологическое исследование отделяемого из зева проведено 173 пациентам (табл. 18).

Табл. 18. Количество пациентов ХИК с наличием патогенной и условно-патогенной флоры зева (N) (n=173 чел.)*

Вид флоры	N	% (95% ДИ)
Str. pyog.	32	19% (13-25%)
Staph. Aureus	35	20% (15-27%)
Грибы рода Candida	94	54% (47-62%)
N.perflava	4	2% (0-1%)
N.subflava	10	6% (3-10%)
Str.pneum.	29	17% (12-23%)
Str.salivaris	2	1% (0-0%)
Str. Hemolyt.	3	2% (0-1%)

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания микроорганизмов

В табл. 19 представлены частоты больных ХИК с наличием патогенной и условно-патогенной флоры зева в группах больных, имеющих и не имеющих хронический тонзиллит.

Табл. 19. Распределение больных ХИК с наличием патогенной и условно-патогенной флоры зева в зависимости от наличия /отсутствия у них хронического тонзиллита (n=173)*

Число больных, абсолютное значение (в процентах)	Вид флоры				
	Candida	Staph. aureus	Str. pyog.	Str. Pneum.	Другая
с хроническим тонзиллитом (n=119, 69%)	63/53% (44-62%)	26/22% (15-30%)	24/20% (14-28%)	23/19% (13-27%)	16/13% (8-21%)
без хронического тонзиллита (n=54, 31%)	31/57% (44-70%)	9/17% (9-29%)	8/15% (7-27%)	6/11% (5-23%)	3/6% 13-16%)

*Сумма относительных частот больше 100%, т.к. у части больных наблюдались сочетания микроорганизмов

В группе больных с наличием хронического тонзиллита при бактериологическом исследовании отделяемого из зева статистически значимо чаще выявлялись грибы рода *Candida*; представители остальной вышеуказанной условно-патогенной и патогенной микрофлоры зева в этой группе встречались с одинаковой частотой. Аналогичное распределение представителей патогенной и условно-патогенной флоры зева отмечено в группе больных без хронического тонзиллита (табл. 19).

3.4.10 Аллергологическое обследование

При скарификационном кожном тестировании с неинфекционными аллергенами положительные результаты получены у 31/20% (15-27%) из 153 обследованных. При аллергологическом обследовании сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 11 человек, к пыльцевым аллергенам у 11 человек, сочетание бытовой и пыльцевой сенсibilизации – у 9 человек. Клинические проявления данной патологии наблюдались у 21 (14%) человека, причем проявления аллергических заболеваний не были связаны с симптомами ХИК, т.к. элиминация причинно-значимого аллергена не приводила к

уменьшению или исчезновению крапивницы. Из 196 обратившихся больных 176/90% (85-93%) указывали на «аллергию» как вероятную причину крапивницы, но ни у одного из этих пациентов атопия не была причиной ХИК.

3.4.10.1 Характеристика ХИК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосыывороткой

При проведении внутрикожной пробы с аутологичной сывороткой положительные результаты получены у 28/50% (37-63%) из 56 обследованных больных ХИК.

В группе больных ХИК с положительным результатом внутрикожной пробы с аутосыывороткой статистически значимо чаще встречались больные с тяжелой формой, чем больные с легкой формой ХИК. В группе больных ХИК с отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосыывороткой различий частот больных в группах с легким, средним и тяжелым течением ХИК не выявлено (табл. 20).

Табл. 20. Число пациентов с положительным или отрицательным результатом кожной пробы с аутосыывороткой среди больных с разной степенью тяжести ХИК (n=56)

Число больных, абсолютное значение (в процентах)	Число больных с разной степенью тяжести ХИК		
	Легкая (n=16)	Средняя (n=19)	Тяжелая (n=21)
с положительным результатом пробы, 28 человек (50%)	4 (14%), ДИ 5-32%	10 (36%), ДИ 21-54%	14 (50%), ДИ 33-67%
с отрицательным результатом пробы, 28 человек (50%)	12 (43%), ДИ 26-61%	9 (32%), ДИ 18-51%	7 (25%), ДИ 12-44%

В группе больных ХИК с положительным результатом внутрикожной пробы с аутосыывороткой, статистически значимо чаще встречались больные, имеющие анти тиреоидные антитела в сыворотке крови, чем больные с их отсутствием. В группе больных ХИК с отрицательным результатом внутрикожной пробы с

аутосывороткой преобладали больные с отсутствием антитиреоидных антител (табл. 21).

Табл. 21. Число пациентов с положительным или отрицательным результатом кожной пробы с аутосывороткой среди больных с наличием или отсутствием в антитиреоидных антител (n=56)

Число больных, абсолютное значение (в процентах)	Число больных с наличием антитиреоидных антител (n=46)	Число больных с отсутствием антитиреоидных антител (n=10)
с положительным результатом пробы, 28 человек (50%)	22 (79%), ДИ 60-90%	6 (21%), ДИ 10-40%
с отрицательным результатом пробы, 28 (50%)	4 (14%), ДИ 5-32%	24 (86%), ДИ 68-95%

В группе больных ХИК с положительным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой преобладали больные с отсутствием эффекта антигистаминной терапии по сравнению с группой больных, имеющих полный эффект, но не отличались от частоты неполного эффекта антигистаминных препаратов. В группе больных ХИК с отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой статистически значимых различий в частотах больных с различной эффективностью антигистаминной терапии не выявлено (табл. 22).

Табл. 22. Число пациентов с положительным или отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой у больных с разной эффективностью антигистаминных препаратов (n=56).

Число больных, абсолютное значение (в процентах)	Число больных с разной эффективностью антигистаминных препаратов		
	Полный эффект (n=15)	Неполный эффект (n=16)	Отсутствие эффекта (n=25)
С положительным результатом пробы (n=28, 50%)	3/11% ДИ 3-28%	9/32% ДИ 18-51%	16/57% ДИ 39-74%
С отрицательным результатом пробы (n=28, 50%)	12/43% ДИ 26-61%	7/25% ДИ 12-44%	9/32% ДИ 18-51%

3.5 Эффективность H₁-антигистаминной терапии

Все больные ХИК принимали H₁-антигистаминные препараты I и II поколения в стандартных дозах. В табл. 23 представлены частоты больных ХИК, имеющих различный эффект на прием антигистаминных препаратов.

Табл. 23. Количество больных ХИК с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов (n=196)

Клиническая эффективность H ₁ -антигистаминных препаратов	N	% (95% ДИ)
Полный эффект	135	69% (62-75%)
Неполный эффект	21	11% (7-16%)
Отсутствие эффекта	40	20% (15-27%)

Как следует из табл. 23, в данной выборке преобладали больные, имеющие полный эффект от приема H₁-антигистаминных препаратов (69%).

В группе больных с отсутствием эффекта антигистаминной терапии преобладали пациенты с тяжелым течением ХИК (табл. 24).

Табл. 24. Число пациентов с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов среди больных с различной степенью тяжести ХИК (n=196).

Число больных с разной эффективностью H ₁ -антигистаминных препаратов	Число больных с разной степенью тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
С полным эффектом (n=135, 69%)	21/16% ДИ 10-23%	81/60% ДИ 52-58%	33/24% ДИ 18-32%
С неполным эффектом (n=21, 11%)	3/14% ДИ 4-35%	11/52% ДИ 32-72%	7/33% ДИ 17-55%
С отсутствием эффекта (n=40, 20%)	2/5% ДИ 1-17%	11/28% ДИ 16-43%	27/68% ДИ 52-80%

В группе больных с полным эффектом H₁-антигистаминных препаратов статистически значимо чаще встречались больные ХИК без клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, неспецифического воспаления и/или

признаков кожного васкулита, чем больные ХИК с их наличием. В группе больных ХИК с отсутствием эффекта антигистаминной терапии преобладали больные с наличием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита, чем больные ХИК с их отсутствием (табл. 25).

Табл. 25. Число больных ХИК с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов среди больных с наличием/отсутствием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=196)

Число больных с разной эффективностью H ₁ -антигистаминных препаратов	Больные с наличием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=90, 46%)	Больные без клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=106, 54%)
С полным эффектом (n=135)	51/38% (30-46%)	84/62% (54-70%)
С неполным эффектом (n=21)	10/48% (28-68%)	11/52% (32-71%)
С отсутствием эффекта (n=40)	29/73% (57-84%)	11/28% (16-43%)

В группе больных с полным эффектом антигистаминной терапии статистически значимо чаще встречались больные, имеющие нормальные показатели ОАК, чем больные с воспалительными изменениями крови. В группах больных с неполным эффектом и отсутствием эффекта H₁-антигистаминных препаратов частоты больных имеющих воспалительные и нормальные показатели ОАК статистически значимо не различаются (табл. 26).

Табл. 26. Число больных ХИК с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов среди больных с воспалительными либо нормальными показателями ОАК (n=196)

Число больных с разной эффективностью H ₁ -антигистаминных препаратов	Больные с воспалительными изменениями крови (n=86, 44%)	Больные с нормальными показателями крови (n=110, 56%)
С полным эффектом (n=135)	54/40% (32-48%)	81/60% (52-68%)
С неполным эффектом (n=21)	9/43% (24-63%)	12/57% (37-76%)
С отсутствием эффекта (n=40)	23/58% (42-72%)	17/43% (29-58%)

В группе больных ХИК, имеющих полный эффект H₁-антигистаминных препаратов статистически значимо чаще встречались больные с отрицательной пробой, чем больные с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой. В группах больных с неполным эффектом и отсутствием эффекта H₁-антигистаминных препаратов больные ХИК с отрицательным и положительным результатами внутрикожной пробы с аутосывороткой встречались с одинаковой частотой (табл. 27).

Табл. 27. Число больных ХИК с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов среди больных с различным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой (n=56)

Число больных с разной эффективностью H ₁ -антигистаминных препаратов	Больные с положительной пробой (n=28, 50%)	Больные с отрицательной пробой (n=28, 50%)
С полным эффектом (n=15)	3/20% (6-46%)	12/80% (54-94%)
С неполным эффектом (n=16)	9/56% (33-77%)	7/44% (23-67%)
С отсутствием эффекта (n=25)	16/64% (44-80%)	9/36% (16-61%)

3.6. Изучение факторов, связанных с тяжестью ХИК

На основании полученных результатов анализа клинико-лабораторных данных были изучены факторы, влияющие на степень тяжести ХИК.

В группе больных ХИК с тяжелым течением статистически значимо чаще встречались больные с наличием клинических проявлений аутоиммунных

нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита. В группе больных ХИК с легким течением доминировали больные без клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (табл. 28).

Табл. 28. Число больных ХИК с разной степенью тяжести среди больных с наличием (отсутствием) клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=196)

Число больных (абсолютное значение)	Число больных с наличием клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=90, 46%)	Число больных без клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=106, 54%)
С легкой степенью тяжести (n=26)	5/19% (8-38%)	21/80% (62-92%)
Со средней степенью тяжести (n=103)	42/41% (32-51%)	61/59% (50-68%)
С тяжелой степенью тяжести (n=67)	43/64% (53-75%)	24/36% (25-48%)

В группе больных с легким течением ХИК статистически значимо реже встречались больные, имеющие воспалительные изменения в ОАК, чем больные с нормальными показателями крови (табл. 29).

Табл. 29. Число больных с разной степенью тяжести ХИК среди больных с воспалительными и нормальными показателями крови (n=196)

Число больных (абсолютное значение)	Число больных с воспалительными изменениями крови (n=86, 44%)	Число больных с нормальными показателями крови (n=110, 56%)
С легкой степенью тяжести (n=26)	6/23% (11-42%)	20/77% (58-89%)
Со средней степенью тяжести (n=103)	42/41% (32-51%)	61/59% (50-68%)
С тяжелой степенью тяжести (n=67)	38/57% (45-68%)	29/43% (32-55%)

В группах больных с легким и средним течением ХИК статистически значимо чаще встречались больные с полным эффектом антигистаминных препаратов, чем больные с отсутствием эффекта, тогда как в группе больных с тяжелым течением частоты больных, имеющих полный эффект и отсутствие эффекта антигистаминных препаратов статистически значимо не различаются (табл. 30).

Табл. 30. Число больных с различной степенью тяжести ХИК среди пациентов с разной эффективностью H₁-антигистаминных препаратов (n=196)

Число больных с разной степенью тяжести ХИК	Число больных с разной эффективностью H ₁ -антигистаминных препаратов		
	С полным эффектом	С неполным эффектом	С отсутствием эффекта
С легкой (n=26, 13%)	21/80% ДИ 62-92%	3/12% ДИ 3-30%	2/8% ДИ 10-25%
Со средней (n=103, 53%)	81/78% ДИ 70-86%	11/11% ДИ 6-18%	11/11% ДИ 6-18%
С тяжелой (n=67, 34%)	33/49% ДИ 38-61%	7/11% ДИ 5-20%	27/40% ДИ 29-52%

В группе больных с легким течением ХИК статистически значимо чаще встречались больные с отрицательным результатом, чем больные с положительным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой (табл.31).

Табл. 31. Число больных ХИК (n=56) с разной степенью тяжести среди больных с различным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой

Число больных с разной степенью тяжести ХИК	Число больных с положительной пробой (n=28, 50%)	Число больных с отрицательной пробой (n=28, 50%)
Легкая (n=16)	4/25% (10-50%)	12/75% (50-90%)
Средняя (n=19)	10/53% (32-73%)	9/47% (27-68%)
Тяжелая (n=21)	14/67% (45-83%)	7/33% (17-55%)

В группах больных с любой степенью тяжести ХИК частоты встречаемости больных с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ в фазе обострения и в фазе ремиссии статистически значимо не различаются (табл. 32).

Табл. 32. Число пациентов с разной степенью тяжести ХИК среди больных ХИК с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ в фазе обострения или ремиссии (n=196)

Число больных с разной степенью тяжести ХИК	Число больных с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ в фазе обострения (n=105, 54%)	Число больных с хроническими воспалительными заболеваниями ЖКТ в фазе ремиссии (n=91, 56%)
С легкой (n=26)	11/42% ДИ 26-61%	15/58% ДИ 39-74%
Со средней (n=103)	53/51% ДИ 42-61%	50/49% ДИ 39-58%
С тяжелой (n=67)	41/61% ДИ 49-72%	26/39% ДИ 28-51%

Частоты встречаемости больных с любой степенью тяжести ХИК в группах больных с наличием, либо отсутствием хеликобактерной инфекции статистически значимо не различаются (табл. 33).

Табл. 33. Число пациентов с разной степенью тяжести ХИК среди больных ХИК с наличием/отсутствием хеликобактерной инфекции (n=118)

Число больных (абсолютное значение)	Число больных с хеликобактерной инфекцией (n=54, 46%)	Число больных без хеликобактерной инфекции (n=63, 54%)
С легкой степенью (n=16)	6/38% (18-61)	10/63% (39-82)
Со средней степенью (n=65)	26/40% (29-52%)	39/60% (48-71%)
С тяжелой степенью (n=37)	22/59% (43-74%)	15/41% (26-57%)

В группе больных с разной степенью тяжести ХИК частоты встречаемости больных с хроническим тонзиллитом в фазе обострения и в фазе ремиссии статистически значимо не различаются (табл. 34).

Табл. 34. Число пациентов с разной степенью тяжести ХИК среди больных с хроническим тонзиллитом в фазе обострения или ремиссии (n=131)

Число больных (абсолютное значение)	Число больных с хроническим тонзиллитом в фазе обострения (n=34, 26%)	Число больных с хроническим тонзиллитом в фазе ремиссии (n=97, 74%)
С легкой степенью (n=14)	4/29% ДИ 11-55%	10/71% ДИ 45-89%
Со средней степенью (n=71)	32/45% ДИ 34-57%	39/55% ДИ 43-66%
С тяжелой степенью (n=46)	18/40% ДИ 26-54%	28/60% ДИ 46-74%

Среди больных с разной степенью тяжести ХИК, ХАИТ встречался с одинаковой частотой (табл. 35).

Табл. 35. Число пациентов с разной степенью тяжести ХИК среди больных с наличием/отсутствием ХАИТ (n=182).

Степень тяжести ХИК	Больные с наличием ХАИТ (n=41, 23%)	Больные с отсутствием ХАИТ (n=141, 77%)
Легкая (n=25)	6/24% (11-44%)	19/76% (56-89%)
Средняя (n=96)	17/18% (11-27%)	79/82% (73-89%)
Тяжелая (n=61)	18/30% (19-42%)	43/70% (58-81%)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Общая характеристика больных ХИК

Результаты нашего исследования подтвердили более высокую обращаемость женщин (3,4:1), поражение лиц трудоспособного возраста (41 ± 14 лет), что согласуется с литературными данными [34,169].

По нашим данным, дебют заболевания приходился на трудоспособный возраст: у женщин 36 ± 14 лет, у мужчин – 31 ± 13 , что совпадает с результатами других исследований [34,169].

В нашей выборке у 25% пациентов длительность ХИК составила менее 1 года, у 47% - от 1 до 5 лет и у 28% - более 5 лет. Литературные данные о длительности ХСК противоречивы. В исследовании Toubi отмечено, что у 70% пациентов ХИК длится более 1 года и у 14% - более 5 лет [183]. По данным Gaig у 80% больных симптомы крапивницы отсутствовали через 1 год от начала заболевания, и у 11% больных ХСК сохранялась более 5 лет [54]. Van der Valk с соавт. показали, что длительность заболевания более 10 лет имеют 51% больных ХСК [186]. Однако, в целом, большинство пациентов страдают ХСК более 1 года и значительное количество – более 5 лет [124], что подтверждается нашим исследованием.

Данное исследование показало, что значительная часть больных ХИК наблюдаются у врачей-аллергологов (38%) и терапевтов (36%) и меньшая часть обращается за медицинской помощью к дерматологам (20%), хотя традиционно этой патологией занимаются аллергологи и дерматологи. Исходя из этого, необходимо проводить дополнительные образовательные программы для врачей-терапевтов, что позволит значительно улучшить качество ведения больных ХК. Могут быть полезными предоставление доступной литературы, организация школ больных ХК, интернет-форумов и т.д.

4.2 Клиническая характеристика больных ХИК

В данном исследовании, у 73% больных наблюдали сочетание крапивницы и АО различной локализации, и у 27% отмечалась только крапивница, что сопоставимо с данными Juchlin [95]. По литературным данным других авторов, АО встречается у больных с ХК приблизительно в 50% случаев [38,109,150,169], и в 33-34% случаев [201], что не совпадает с результатами нашего исследования.

В анализируемой группе преобладали больные со среднетяжелым течением ХИК (53%). В доступной литературе мы не встретили данных о преобладании той или иной степени тяжести ХИК в популяции. Возможно, это связано с тем, что рекомендации по определению степени тяжести появились недавно [205].

Проведенный в данном исследовании анализ согласованности независимых диагностических заключений о степени тяжести ХИК с использованием шкалы Гривса показал высокую ($K=0,87$) и существенную ($K=0,75$) согласованность. Т.е. оценка степени тяжести больных ХК на основании шкалы Гривса является объективным инструментом характеристики состояния больных, ответа на терапию в период наблюдения пациента. Таким образом, мы можем рекомендовать использовать шкалу Гривса для оценки состояния больных аллергологами и дерматологами во избежание произвольной оценки, приводящей к невозможности сравнить состояние больного в процессе лечения и ведения разными врачами и на разных этапах.

Почти половина (46%) наших больных имели клинические проявления аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаки кожного васкулита, при этом диагноз аутоиммунного заболевания не был выставлен ни одному пациенту. Следует отметить также, что среди больных с тяжелым течением ХИК преобладали больные с наличием клинических проявлений аутоиммунной патологии, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита, чем больные с их отсутствием.

В нашей выборке по результатам инструментальных методов обследования (ЭГДС, УЗИ), у 100% больных ХИК выявлены хронические воспалительные заболевания ЖКТ. Результаты нашего исследования не согласуются с литературными данными, согласно которым распространенность хронического гастрита и гастродуоденита в мировой популяции составляет от 50 до 80%, при этом клинические симптомы в виде диспепсии наблюдаются в 19-41% случаев [22]; различная патология желчевыделительной системы выявляется у 50-60% взрослого населения, хронический холецистит встречается в 15% случаев [2], а частота хронического панкреатита в популяции составляет 0,2-1% [7].

По данным анамнеза связь обострений крапивницы с обострениями заболеваний ЖКТ отмечали 16% больных ХИК.

Анамнестически, обострения хронического тонзиллита совпадали с обострением крапивницы у 14% больных ХИК.

Следует отметить, что совпадение обострений вышеуказанных соматических заболеваний с обострением крапивницы является субъективным мнением самих пациентов и не оценивалось лечащим врачом. Мы не нашли статистически значимых различий в частотах встречаемости вышеуказанных заболеваний как в фазе ремиссии, так и в фазе обострения в группах больных с разной степенью тяжести ХИК.

4.3 Триггерные факторы ХИК

У 76% больных анамнестически удалось выявить триггерные факторы, в т.ч. стресс (46%) и прием лекарственных препаратов (26%). По данным [106], стресс был триггерным фактором в 16-40%, прием лекарственных препаратов – в 8-15%, причем в 55% случаев лекарственной непереносимости именно НПВП являются причиной обострения крапивницы [106]. В нашем исследовании НПВП явились причиной обострения крапивницы в 62% случаев из числа всех случаев лекарственного триггера. Интересным фактом является выявление в

исследовании Kozel [106] употребления алкоголя как триггера ХК в 4-9% случаев и отсутствие указания на такой провоцирующий фактор у наших пациентов.

В настоящее время представляет большой интерес исследования, изучающие взаимосвязь стресса и ХСК. Стресс может быть причиной развития ХК и усугубляющим фактором в поддержании симптомов крапивницы, что показано во многих эпидемиологических исследованиях [48,119]. Однако в литературе существует и обратная точка зрения. Ее авторы предполагают, что крапивница, сама, вероятно может являться причиной стресса [124]. Имеются отдельные сообщения о возможном положительном эффекте психологической коррекции и психосоматического лечения при ХСК [42,162]. Поэтому практикующим врачам необходимо задуматься о роли психотерапевта в лечении и профилактике обострений ХК.

Таким образом, ХК, индуцируемая различными триггерами, отличается патогенезом, и возможно нуждается в различной патогенетически обоснованной терапии. Триггерный характер обострений ХИК, частота обострений ХИК диктуют необходимость профилактических мероприятий у больных ХК – соблюдения гипоаллергенной диеты, приема лекарственных препаратов только по показаниям, своевременного выведения из психотравмирующих ситуаций и профилактики стрессов (профессиональная ориентация, консультация психолога), медикаментозной коррекции.

4.4 Диагностическая значимость лабораторных и инструментальных методов обследования больных ХИК

ОАК является скрининговым при обследовании больных с самой разнообразной патологией. М. Kozel с соавт. определили диагностическое значение исследования различных показателей ОАК у 350 больных ХК [107,108]: результаты исследования уровня гемоглобина и количества эритроцитов оказались бесполезными в установлении причины ХК. В

результате экспертами было рекомендовано проведение следующих лабораторных тестов: определение СОЭ, уровня лейкоцитов в периферической крови и подсчет лейкоцитарной формулы [36,94,142,173,184,192,208]. В работах этих авторов отмечено, что никакие отклонения от нормы и возможные причины ХК при этом не были замечены. В нашем исследовании статистически значимых различий по частоте встречаемости хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения в группах больных ХИК, имеющих нормальные и воспалительные изменения в ОАК мы не выявили. Таким образом, по результатам нашего исследования, ОАК не является значимым в установлении возможной причины крапивницы. Следует отметить, что в группе больных, имеющих воспалительные изменения крови, чаще встречались больные с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита, чем в группе больных ХИК с нормальным анализом крови. Нами отмечено также, что в группе больных с легким течением ХИК и в группе больных с полным эффектом H_1 -антигистаминных препаратов преобладали больные с нормальными показателями ОАК. Однако, несмотря на недостаточную информативность результатов изменений ОАК при отсутствии явной симптоматики того или иного заболевания, мы все же видим необходимость обязательного проведения этого исследования у больных ХИК. Изменения в гемограмме часто являются вторичными, то есть носят неспецифический характер и могут быть сходными при самых различных заболеваниях. Гемограмма позволяет следить за динамикой заболевания, оценивать его прогноз и тяжесть течения, своевременно выявлять осложнения основного патологического процесса, контролировать адекватность, безопасность и эффективность проводимой терапии [5]. Результаты ОАК, выходящие за рамки референсных значений, заставляют врача обратить внимание на особенности течения заболевания, симптомы, которые, может быть, ранее не обращали на себя внимание врача и больного.

У всех больных ХИК, имеющих отклонения от референсных значений в биохимическом анализе крови, не было выявлено никаких специфических заболеваний, кроме единичных случаев сахарного диабета при повышении уровня глюкозы. Исследуемые параметры являются неспецифичными, и их изменения могут наблюдаться при самых разнообразных заболеваниях. Следует отметить, что в данном исследовании эти изменения были незначительными, в динамике отмечена нормализация показателей. На основании вышеизложенного, мы считаем, что биохимический анализ крови не является обязательным в обследовании больных ХИК.

В нашей группе больных ХИК при отсутствии диагноза системного аутоиммунного заболевания встречаемость ряда измененных ревматологических показателей (РФ, антиДНК, АНФ-Нер-2, р-ANCA) превышает популяционную, и на это нельзя не обратить внимание. Это может явиться косвенным доказательством участия аутоиммунных механизмов в развитии крапивницы у обследованных больных. Тем не менее, мы не нашли различий в частотах встречаемости измененных иммунологических показателей в сыворотке крови больных ХИК в группах с наличием и отсутствием клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, неспецифического воспаления и признаков кожного васкулита.

Опубликованные в литературе данные о распространенности циркулирующих антитиреоидных антител в популяции крайне вариабельны и составляют по данным разных авторов от 1 до 9% у мужчин и от 10 до 26% у женщин, при этом, не более чем у 3-6% развивается аутоиммунный тиреоидит [187]. По данным отечественных исследователей антитиреоидные антитела повышены у 36% больных ХИК [1]. Частота выявления повышенного уровня антитиреоидных антител в нашей выборке (24%) не превышает популяционную, но частота ХАИТ по нашим данным составила 23%, что свидетельствует о преобладании ХАИТ у больных ХИК по сравнению с частотой распространенности этого заболевания в общей популяции. Наши результаты совпадают с данными зарубежных исследований, согласно которым

аутоиммунный тиреоидит встречается у больных ХИК в 12-27% случаев [79,81].

У 30-50% больных ХИК предполагается аутоиммунная основа заболевания [51,66,80,97,182]. Известно так же, что аутореактивная крапивница чаще ассоциируется с аутоиммунным тиреоидитом [81]. Неизвестно, является ли эта ассоциация причинной, или антитиреоидные антитела являются непрямыми маркерами аутоиммунной этиологии ХК [113,114].

В нашем исследовании, наличие ХАИТ у больных не указывало на тяжесть крапивницы, т.к. это заболевание встречалось с одинаковой частотой у больных с разной степенью тяжести ХИК. В данной работе, среди больных, имеющих положительную внутрикожную пробу с аутосывороткой, преобладали больные с наличием в сыворотке крови антитиреоидных антител. И, наоборот, в группе больных с отрицательным результатом пробы доминировали больные с отсутствием в сыворотке крови антитиреоидных антител. Возможно, выявление антитиреоидных антител у больных ХК может косвенно указывать на наличие аутореактивной крапивницы. В исследовании O'Donnell [141] антитиреоидные антитела обнаружены у 15% больных хронической аутоиммунной крапивницей, тогда как в группе из подобранных по возрасту здоровых пациентов они присутствовали только в 5% случаев.

Жалобы пациентов при аутоиммунном тиреоидите, как правило, имеют неспецифический характер: слабость, утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность, поэтому только комплексное обследование (УЗИ щитовидной железы, выявление антитиреоидных антител, оценка жалоб больного и его состояния эндокринологом) может привести к формированию диагноза «аутоиммунный тиреоидит», что, в свою очередь может косвенно указать на наличие аутореактивной крапивницы у таких пациентов. Таким образом, по нашему мнению, вышеуказанный диагностический комплекс можно включать в план обследования больных ХК, особенно при тяжелом течении заболевания и неэффективности антигистаминной терапии.

Изменения функционального состояния щитовидной железы выявлены у 23%, что выше, чем в других исследованиях. По данным Silveares [169] тиреопатия выявлялась у 2,4% пациентов ХИК. В исследовании O'Donnell [141] дисфункция щитовидной железы у больных хронической аутоиммунной крапивницей встречалась в 5% случаев.

По литературным данным, у некоторых больных ХК сочетается с хроническими бактериальными, вирусными инфекциями, грибковыми поражениями кожи и слизистых и паразитарными инвазиями [55,68,89,103,117,197]. В нашей выборке, ни у одного больного не были выявлены такие заболевания как ВИЧ-инфекция и сифилис. У 6-ти человек выявлены положительные анти-НСV, среди которых у 1-го отмечена активная фаза гепатита С. У этого больного ХИК протекала в тяжелой форме с признаками кожного васкулита и фотодерматитом. У 2-х других больных с положительными анти-НСV ХИК протекала с фотодерматитом. У всех остальных больных, имеющих анти-НСV особенностей течения ХИК не было выявлено. Влияние гепатитов на особенности клинической картины ХИК не описано в изучаемой нами литературе.

Несмотря на редкое выявление больных серопозитивных по ВИЧ, сифилису, вирусным гепатитам, госпитальное обследование на эти инфекции является обязательным и включается в перечень диагностических мероприятий при ХК.

В данном исследовании паразитарные заболевания выявлены у 4% больных ХИК. При этом традиционно описываемой высокой эозинофилии периферической крови у этих больных выявлено не было. По данным Silveares [169], копроовоскопическое исследование у больных ХК выявило паразитов в 5,7% случаев, а в исследовании Buss [34] яйца гельминтов в кале не были выявлены ни в одном случае. В связи с незначительным числом выявления паразитарной инвазии, эти исследования являются необязательными и показанием к паразитологическому исследованию могут явиться данные анамнеза и эпидемиологической обстановки.

При бактериологическом исследовании фекалий особое внимание мы обращали на выявление грибов рода *Candida*, которые до недавнего времени рассматривались как наиболее часто инициирующие факторы крапивницы, но результаты последних исследований не подтвердили их значимость при ХК [76,210]. В нашем исследовании, грибы рода *Candida* в повышенном диагностическом титре в фекалиях выявлены у 19% больных ХИК. В исследовании Buss [34] интестинальные кандиды в повышенном диагностическом титре обнаружены в 24% случаев. Однако, несмотря на частое выявление кандид при ХК, значение кандидозной инфекции в развитии и поддержании ХК не доказано [76]. Таким образом, бактериологическое исследование фекалий с целью выявления интестинального кандидоза является необязательным при ХК и проводится по клиническим показаниям.

В данном исследовании, нами охарактеризованы частоты других представителей нормальной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника. Следует иметь в виду, что исследование дисбиоза кишечника предполагает исследование просветной микрофлоры, а бактериологическое исследование фекалий дает весьма опосредованную информацию об истинном бактериологическом балансе или дисбалансе.

В нашем исследовании хеликобактерная инфекция выявлена у 43% больных ХИК. В исследовании Buss [34] *H. pylori* был обнаружен у 80% больных ХК, а по данным Сибгатулиной Н.А. [18] хеликобактерная инфекция выявлялась у 70% больных ХК. В настоящее время имеются разногласия относительно влияния хеликобактерной инфекции на течение ХК. Некоторые авторы признают прямую причинно-следственную связь хеликобактерной инфекции и ХК у некоторых обследованных ими больных и отмечают более тяжелое течение ХК у данной группы пациентов [169]. Однако существует и обратное мнение об отсутствии влияния *H. pylori* на течение крапивницы [28,193]. В нашем исследовании, больные с наличием, либо отсутствием хеликобактерной инфекции среди больных с разной степенью тяжести ХИК встречались с

одинаковой частотой. Таким образом, мы не обнаружили влияние хеликобактерной инфекции на степень тяжести ХИК.

По нашему мнению, исследование с целью выявления *H. pylori* у больных ХИК не является обязательным и должно проводиться по показаниям.

Бактериологическое исследование отделяемого из зева позволило выявить у 54% больных ХИК грибы рода *Candida*, у 20% - *Staphylococcus aureus*, у 19% - *Streptococcus pyogenus*, у 17% - *Streptococcus pneumoniae*. Не представляется возможным сравнение этих результатов в связи с отсутствием в доступной нам литературе исследований, изучающих распространенность вышеуказанных представителей микрофлоры зева при ХК. Мы также не выявили различий в частотах больных ХИК с представителями вышеуказанной условно-патогенной и патогенной микрофлоры зева в группах больных с хроническим тонзиллитом и без него. Таким образом, исследование микрофлоры может быть полезным для подбора антибактериальной терапии хронического тонзиллита, но не для выявления причины ХК. Т.е. проведение бактериологического исследования отделяемого из зева не является обязательным при ХК.

4.5 Результаты аллергологического обследования

У 14% больных ХИК выявлены клинические проявления атопии, у 20% результаты кожных тестов с инфекционными аллергенами оказались положительными. В исследовании Buss [34] атопия была выявлена в 23% случаев. По данным Silveira [169], аллергия выявлялась у 43% пациентов с ХК, а результаты кожного тестирования со стандартными ингаляционными аллергенами положительны в 7% случаев. Эти данные совпадают с современными представлениями о преобладании аллергических заболеваний у больных ХК по сравнению с остальным населением [151]. В нашем исследовании, 90% обратившихся пациентов указывали на «аллергию» как вероятную причину крапивницы, но ни у одного из этих пациентов атопия не была причиной ХИК. Тщательный сбор аллергоанамнеза, кожное тестирование

с атопическими аллергенами проводится для исключения этой причины крапивницы и прекращения дальнейшего необоснованного поиска аллергии, бесполезного сокращения пищевого рациона и спектра необходимых лекарственных препаратов. Это исследование не является обязательным и показанием для проведения кожного тестирования должны явиться данные аллергоанамнеза.

4.5.1 Характеристика ХИК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой

В нашем исследовании положительная внутрикожная проба с аутосывороткой отмечена у 50% больных ХИК. По данным разных авторов, положительная кожная проба с аутосывороткой выявляется у 4-77% больных ХК [104,124]. Такой разброс может быть объяснен различными критериями отбора пациентов, методологией и интерпретацией пробы [104]. Данные о распространенности положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой у здоровых лиц групп контроля и больных без ХК разноречивы. По некоторым данным [39,73,92,180] у 30-50% взрослых пациентов с аллергическими и неаллергическими респираторными симптомами выявляются положительные результаты внутрикожной пробы с аутосывороткой, у детей эти показатели достигают 80%. В двух исследованиях [120,158] у 40-45% здоровых лиц выявляются положительные результаты внутрикожной пробы с аутосывороткой. Причина этих находок не ясна.

Наши данные и результаты других авторов свидетельствуют о частой ассоциации положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой и повышенного уровня антитиреоидных антител [35,127].

В нашем исследовании, в группе больных с положительной внутрикожной пробой с аутологичной сывороткой доминировали больные с тяжелым течением ХИК и неэффективностью антигистаминной терапии, что совпадает с результатами других исследований [35,111,127,155,177]. Положительный

внутрикожный тест с аутологичной сывороткой подтверждает феномен аутореактивности и является первым этапом диагностики аутоиммунной крапивницы. Положительный тест с аутосывороткой указывает на возможную циркуляцию гистаминвысвобождающих аутоантител и имеет умеренную специфичность как маркер этих аутоантител, однако отрицательный тест имеет высокое негативное значение [127]. С учетом частоты выявления положительного теста и значения отрицательного теста, мы рекомендуем включение теста с аутосывороткой у больных ХИК в перечень рекомендуемых, особенно в случаях тяжелого течения заболевания.

4.6 Эффективность H₁-антигистаминной терапии

Анализ эффективности H₁-антигистаминных препаратов убедительно показал их эффективность у большинства обследованных больных (в 69% случаев), что сопоставимо с данными других исследований (44 – 91% пациентов со всеми типами крапивницы и у 55% пациентов с ХИК) [110]. Таким образом, симптоматическая терапия H₁-антигистаминными препаратами остается основным методом лечения ХИК. В данном исследовании установлено, что неэффективность антигистаминной терапии (в 20% случаев) чаще встречается у больных с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита и у больных с тяжелым течением ХИК. Полный эффект антигистаминной терапии наблюдается у больных с нормальными показателями в ОАК и у больных с отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой. Этот факт может свидетельствовать об участии иных, кроме гистамина медиаторов в развитии крапивницы и возможности более раннего назначения альтернативной терапии в лечении ХИК.

В исследовании Staubach установлено, что больным с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой требуются более активная антигистаминная терапия, в отличие от больных с отрицательной пробой [177].

4.7 Факторы, влияющие на степень тяжести ХИК

В нашем исследовании было показано, что тяжелое течение ХИК чаще наблюдается у больных, имеющих клинические проявления аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаки кожного васкулита. Легкое течение ХИК статистически значимо чаще встречается у больных с нормальными показателями в ОАК, у больных с отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой и у больных с полным эффектом H₁-антигистаминных препаратов. Большинство зарубежных исследований, изучавших тяжесть ХСК, показали, что, больные с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой имеют более тяжелое течение [35,111,127,135] и большую продолжительность заболевания [111,135,177]. Влияние других факторов на тяжесть крапивницы не описано в изучаемой нами доступной литературе.

Выводы

1. Получены новые данные, обогащающие научную теорию роли аутоиммунных механизмов в патогенезе ХИК: превышение частот измененных ревматологических показателей по сравнению с популяционными значениями, наличие клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита у 46% больных ХИК.
2. Превышение популяционных частот сопутствующих заболеваний ЖКТ (у 100% больных ХИК), хронического тонзиллита (у 67%), хронического аутоиммунного тиреоидита (у 23%) указывает на роль этих заболеваний в формировании и поддержании симптомов ХИК.
3. Триггерный характер обострений ХИК выявлен у $\frac{3}{4}$ обследованных больных.
4. Легкой форме ХИК присущи нормальные показатели периферической крови, отрицательная внутрикожная проба с аутосывороткой, полный эффект H_1 -антигистаминных препаратов. Тяжелую форму ХИК характеризуют клинические проявления аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаки кожного васкулита.
5. Доказана связь положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой и более тяжелого течения ХИК, частого выявления в сыворотке крови антитиреоидных антител и преобладания неэффективности H_1 -антигистаминных препаратов.
6. Полный эффект H_1 -антигистаминных препаратов у больных ХИК связан с нормальными показателями клинического анализа крови и отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой. Неэффективность H_1 -антигистаминных препаратов у больных ХИК связана с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита и тяжелым течением заболевания.
7. Факторами, определяющими объем диагностического обследования у больных ХИК, являются степень тяжести заболевания и чувствительность к

H₁-антигистаминным препаратам. Всем больным ХИК, обследование для выявления причины крапивницы должно проводиться только при наличии указаний на какую-либо патологию. При тяжелом течении заболевания и неэффективности H₁-антигистаминных препаратов показано проведение внутрикожного теста с аутосывороткой, исследование антитиреоидных антител, ревматологических показателей.

8. Показана высокая диагностическая значимость шкалы Гривса, как инструмента оценки степени тяжести ХИК в процессе ведения больного.

Практические рекомендации:

1. Триггерный характер обострений ХИК диктует необходимость профилактических мероприятий у больных ХК – соблюдения диеты, приема лекарственных препаратов только по показаниям, исключения приема потенциально опасных для больных ХИК препаратов (например, НПВП), своевременного выведения из психотравмирующих ситуаций и профилактики стрессов (профессиональная ориентация, консультация психолога), медикаментозной коррекции.
2. Неэффективность H_1 -антигистаминных препаратов у больных с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита и у больных с тяжелым течением ХИК может свидетельствовать об участии иных, кроме гистамина медиаторов в развитии крапивницы и является основанием для более раннего перехода к альтернативной терапии.
3. Больные с легкой формой ХИК и полным эффектом антигистаминной терапии не нуждаются в углубленном обследовании. В случае тяжелого течения заболевания и неэффективности антигистаминной терапии показано проведение внутрикожного теста с аутосывороткой, исследование антииреодных антител, ревматологических показателей (ревматоидный фактор, антитела к ДНК, антинуклеарный фактор, антинейтрофильные антитела). Расширенное общеклиническое, аллергологическое, паразитологическое, бактериологическое исследования должны проводиться только при наличии клинических показаний.
4. Использование шкалы Гривса для оценки степени тяжести ХИК врачами в процессе ведения больного, что позволяет обосновано выбирать объем обследования и лечения.
5. Необходимость образовательной программы по крапивнице и АО врачам-терапевтам в силу частого обращения пациентов.

Список литературы

1. Гервазиева В.Б., Сверановская В.В., Сибгатулина Н.А. Патогенетические механизмы хронической крапивницы. Вестник РАМН, 2003, №4, с. 49-53.
2. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М, 2001, с. 318-35.
3. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., Фармарус Принт. 1998, с. 252.
4. Гуцин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. М., Фармарус Принт. 1998, с. 55.
5. Козинец Г.И., Макарова В.А. Исследования системы крови в клинической практике. М., Триада Х, 1997.
6. Ляпин С.В., Тотолян А.А. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение. Медицинская иммунология. 2001, т. 3, №1, с. 35-50.
7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Эпидемиологические и экологические проблемы заболеваний органов пищеварения Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. Материалы клинко–гастроэнтерологической конференции. Под ред. проф. В.В. Цуканова. Красноярск, 2003, с. 9–52.
8. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Издание 2-е (дополненное и переработанное). Под ред. акад. РАМН Р.М. Хаитова. М., 2001, с.120.
9. 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.
10. Потехин О.Е., Малышев В.С. Современное состояние иммунологической диагностики аутоиммунных заболеваний. Иммунология, аллергология, инфектология. 2000, №1 с. 44-49.
11. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. М., «Триада-Х», 1992, с. 372

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., Медиа Сфера, 2006, с. 157-159.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., Медиасфера, 2006, с. 83-91.
14. Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д. Иммунология. Пер с англ. М., Мир, 2000, с 592.
15. Российский национальный согласительный документ. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей. М., Фармарус Принт Медиа, 2007, с. 12-16.
16. Российский национальный согласительный документ. Крапивница и ангиоотек. Рекомендации для практикующих врачей. М., Фармарус Принт Медиа. 2007; с 64-70.
17. Свириденко Н.Ю. Функциональная анатомия щитовидной железы. Врач, 2002, №7, с. 21-23.
18. Сибгатуллина Н.А. Клинико-иммунологические особенности хронической рецидивирующей крапивницы и методы ее диагностики. Автореф. канд. мед. наук. М., 2003.
19. Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам. М., Юнимед-пресс, 2003, с. 28.
20. Alan L., Schocket M.D. Chroninc urticaria: pathophysiology and etiology, or what and why. Allergy and Asthma Proceedings. 2006, v. 27(2), p. 90-95.
21. Anand M.K., Nelsen H.S., Dreskin S.C. A Possible role cyclooxygenase 2 inhibitors in the treatment of chronic urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 2003, v. 111, p. 1113-35.
22. Arents N.L.A., Thijs J.C., Kleibeuker J.H. A rational approach to uninvestigated dyspepsia in primary care: review of the literature Postgraduate. Medical Journal 2002, v.78, p. 707-16.
23. Arshad S.H., Babu K.S., Holgate S.T. Anti-IgE therapy in asthma and allergy. London, Martin Dunitz. 2001, p. 57.
24. Baiardini I., Giardini A., Pasquali M. et al. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. Allergy 2003, v. 58, p. 621-3.
25. Bakke P., Gulsvik A., Eide G. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. Allergy 1990, v. 45, p. 515-22.

26. Barlow R.J., Warburton F., Watson K. Et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993, v. 29(6), p. 54.
27. Bar-Sella S., Reshef T., Mekori Y. IgE antithyroid microsomal antibodies in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, v. 103(6), p. 1216-7.
28. Beltrani V.S. An overview of chronic urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002, v. 32(2), p. 147-69.
29. Berard F., Cousin F. et al. Immunological and non-immunological mechanisms in urticaria. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2003, v. 130(1), p. 10-15.
30. Bircher A.J. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur. J. Dermatol.* 1999, v. 9, p. 657-63.
31. Bleehen S.S., Thomas S.E., Greaves M.W. et al. Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-center randomized double-blind study. *Br. J. Dermatol.* 1987, v. 117, p. 81-8.
32. Breneman D.L. Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann. Pharmacother.* 1996, v. 30, p. 1075-9.
33. Bruno G., Andreozzi P., Graf U. Exercise-induced urticaria – angioedema syndrome: a role in gastroesophageal reflux. In Vena G.A., Puddi P., editors. *Proceedings of the international symposium on urticaria.* Bari: Publ. Scientif., 1998, p.85-9.
34. Buss Y.A. et al. Chronic urticaria – which clinical parameters are pathogenically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *JDDG*, 1-2007, p. 22-7.
35. Caproni M., Volpi W., Giomi B. et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm. Venereol.* 2004, v. 84, p.288–90.
36. Champion R.H., Hight A.S. Investigation and management of chronic urticaria and angioedema. *Clin. Exp. Dermatol.* 1982, v. 7, p. 291-300.
37. Champion R.N. Urticaria: then and now. *Br. J. Dermatol.* 1998, v. 119, p. 427-36.
38. Champion R.N., Roberts S.O.B., Carpenter R.G., Roger J.H. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br. J. Dermatol.* 1969, v. 81, p. 588-97.
39. Comi A., Tedeschi A., Lorini M. et al. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. *Respir. Med.* 2007, v. 101, p. 2526–33.

40. Cribier B., Noacco G. Urticaire chronique et infections. *Ann. Dermatol. Venerol.* 2003, v. 130, p.113-52).
41. Cyarlesworth E.N. Chronic urticaria: background, evaluation and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2001, v. 1(4), p. 342-7.
42. Daniels L. Treatment of urticaria and severe headache by behavior therapy. A case study. *Psychosomatics.* 1973, v. 14, p. 347–51.
43. Deacock. S. J. An approach to the patient with urticaria. *Br. Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology.* 2008, v. 153, p. 151-61.
44. Dezfoulian B., Khalil Z., de la Brassinne M. Urticaria and systemic diseases. *Rev. Med. Liege.* 2003, v. 58(12), p. 751-6.
45. EAACI/GA2 LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy* 2006, v. 61, p. 321-31.
46. Fagiolo U., Cancian M., Bertollo L. Et el. Inhibitory effect of heparin on skin reactivity to autologous serum in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, v. 103, p. 1143-7.
47. Farah F., Shtaklu A. Autoimmune progesterone urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1971, v. 48, p. 357.
48. Fava G., Perini G., Santonastaso P., Fornasa C. Life events and psychological distress in dermatologic disorders: psoriasis, chronic urticaria and fungal infections. *Br. J. Med. Psychol.* 1980, v. 53, p. 277–82.
49. Federman D.G., Kirsner R.S., Moriarty J.P., Cjncato J. The effect of antibiotic therapy infected with *Helicobacter pylori* that have chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, v. 49, p. 861-4.
50. Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, v. 104, p. 169-72.
51. Fiebiger E., Maurer D., Holub H. et al. Serum IgG autoantibodies directed against the α chain of Fc ϵ RI: a selective marker and pathogenetic factor for distinct subset of chronic urticaria patients? *J. Clin. Invest.* 1995, v. 96, p. 266-72.
52. Fiebiger E. Et al. Anti- Fc ϵ RI- α autoantibodies in autoimmnemediated disorders: identification of a structure-function relationship. *J. Allergy Clin. Invest.* 1998, v. 101, p. 243-51.
53. Fox R.W. Chronic urticaria and angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002, v. 23(2), p. 143-5.
54. Gaig P., Olona M., Mun~ oz Lejarazu D. et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J. Investing. Allergol. Clin. Immunol.* 2004, v. 14, p. 214–20.

55. Gaig P., Garcia-Ortega P., Enrique E. Et al. Efficacy of the eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic urticaria. A placebo-controlled double blind study. *Allergol. Immunol (Madr)*. 2002, v. 30, p. 255-8.
56. Giam Y.C., Rajan V.S. An approach to urticaria. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 1983, v. 12, p. 74-80.
57. Giménez Arnau A., Ferrer M., Peter H. et. al. Urticaria crónica: estudio etiológico prospectivo e importancia Del síndrome autoinmune. *Actas. Dermosifiliogr*. 2004; 95: 560–6.
58. Grattan C.E., Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br. J. Dermatol*. 2007, Dec., v 157(6), p. 1116-23.
59. Grattan C.E.H. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin. Exp. Lerm*. 2003, v. 28, p.123-7.
60. Grattan C.E.H., Francis D.M., Slater N.G.P. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet*. 1992, v. 339, p. 1078-80.
61. Grattan C.E.H., O, Donnell F.D.M., Nimmi N. Et al. Randomized double-blind study of cyclosporin A in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol*. 2000, v. 143, p. 365-72.
62. Grattan C.E.H., Humphreys F. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br. J. Dermatol*. 1998, v. 134, p. 1575-80.
63. Grattan C., Powell S. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *British J. Dermatol*. 2001, v. 144, p. 708-14.
64. Greaves M. Chronic urticaria in childhood. *Allergy*. 2000, v. 55, p. 309-20.
65. Greaves M. Chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2004, v. 114, p. 465-74.
66. Greaves M.W. Chronic idiopathic urticaria. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2003, v. 3, p. 363-8.
67. Greaves M.W. The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch. Dermatol*. 1997, v 133, p. 1003-8.
68. 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, v. 13(1), p. 23-6.
69. Greaves M.W., O Donnell B.F. Not all chronic urticaria is «idiopathic»! *Exp. Dermatol*. 1988, v. 7(1), p. 11-3.
70. Greaves M.W., Sabroe R.A. Allergy and the skin: I, urticaria. *BMJ*. 1988, v. 316, p. 1147-50.

71. Green G.R., Koelsche G.A., Kierland R.R. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Ann. Allergy.* 1965, v. 23, p. 30-6.
72. Grob J., Revuz J., Ortonne J. et al. Comparative study of the impact of chronic urticaria, psoriasis and atopic dermatitis on the quality of life. *Br. J. Dermatol.* 2005, v. 152, p. 289–95.
73. Guttman-Yassky E., Bergman R., Maor C. et. al. 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, v. 21, p. 35–9.
74. Hein R. Chronic urticaria: Impact of allergic inflammation. *Allergy.* 2002, v. 57, suppl. 75, p. 19-24.
75. Henz B.M. Das Spectrum der Urticaria. In: Henz B.M., Zuberbier T., Grabbe J. *Urticaria – Klinik, Diagnostik, Therapie.* Berlin: Springer Verlag, 1996, p. 1-17.
76. Henz B.M. Das Spectrum der Urticaria. In: Henz B.M., Zuberbier T., Grabbe J. (Hrsg.). *Urticaria: Klinik, Diagnostik, Therapie.* Springer-Verlag, Berlin. 1996: 19-35.
77. Herrmann-Kunz E. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen* 1999; 61: 100–5.
78. Heus D.U., Zuberbier T., Grabbe J. Et al. *Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects.* Berlin: Springer, 1998, p. 210.
79. Heymann W.R. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999, v 40, p. 229-32.
80. Hide M., Francis D.M., Grattan C.E.N. et. al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N. Engl. J. Med.* 1993, v. 328, p. 1599-604.
81. 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, v. 132(2), p. 177-82.
82. Horn M.P., Pachlornic J.M., Vogel M. et al. Conditional autoimmunity mediated by human natural anti-Fc (epsilon) R1 alpha autoantibodies? *FASEB J.* 2001, v. 15, p. 2268-74.
83. Hourihane J.B. Recent advances in peanut allergy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002, v. 2, p. 227-31.

84. <http://graphpad.com/quickcalcs/kappa1.cfm>. Agresti A., Coull B.A. Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportion. *The American Statistician*. 1998, v. 52, p. 119-26.
85. <http://www.graphpad.com/quickcalcs/ConfInterval2.cfm>, Agresti A., Coull B.A. Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportion. *The American Statistician*. 1998, v. 52, p. 119-26.
86. Humphreys F., Hunter J.A.A. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br. J. Dermatol.* 1998, v. 138, p. 635-8.
87. Ifflander J., editor. *Acute Urticaria – Ursachen, Verlauf and Therapie*. Berlin, Humboldt University, Dissertation (Med. Doct.), 1999.
88. Jacobson M.K.W., Branch L.B., Nelson H.S. Laboratory tests in chronic urticaria. *JAMA* 1980, v. 243, p. 1644-6.
89. James J., Warin R.P. An assessment of the role of *Candida albicans* and food yeasts in chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1971, v. 84, p. 227-37.
90. James J., Warin R.P. Chronic urticaria: the effect of aspirin. *Br. J. Dermatol.* 1970, v. 82, p. 204-9.
91. James J.M. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *Pediatrics*. 2002; v. 110, p. 434.
92. Jang A.S., Park J.S., Lee J.H. et. al. Autologous serum skin test for autoantibodies is associated with airway hyperresponsiveness in patients with asthma *Respiration*. 2007, v. 74, p. 293–6.
93. Jarisch R., Beringer K., Hemmer W. Role of food intoleranse in recurrent urticaria. *Curr. Probl. Dermatol.* 1999; v. 2, p. 64-73.
94. Juhlin L. Additives in chronic urticaria. *Ann. Allergy* 1987, v. 59, p. 119-23.
95. Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br. J. Dermatol.* 1981, v. 104, p. 369–81.
96. Juhlin L. Incidence of intolerance to food additives. *Int. J. Dermatol.* 1980, v. 19, p. 548-51.
97. Kaplan A. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v 114, p. 465-74.
98. Kaplan A. Urticaria and angioedema. In: *Allergy Ed. A. Kaplan*. Lond, “W.B. Saunders Company” 1997, p. 573-92.
99. Kaplan A.P., Kikuchi Y., Fann T. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, v. 112(1), p. 218.
100. Khan D.A. Chronic urticaria: Diagnosis and management. *Allergy and Asthma proceedings*; September-October 2008, v. 29, №5, p. 439-46.

101. Kikushi Y., Kaplan A.P. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, v. 107, p. 1056-62.
102. Kleine-Natrop H.E., Sebastian G. Analyse und Kritik der Urticaria-diagnostik. *Dermatol. Monatsschr.* 1973; 159: 769-78.
103. Koehn G.G., Thorne E.G. Urticaria and viral hepatitis. *Arch. Dermatol.* 1972, v. 106, p. 422.
104. Konstantinou G., Asero R., Maurer M. et al. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009, v. 64, p. 1256–68.
105. Kozel M., Mekkes J., Bossuyt P., Bos J. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, v. 45, p. 387–91.
106. Kozel M. et al. Laboratory tests end identified diagnosis with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *Am. Acad. Dermatol.* 2003, v. 48, N3, p 409-16.
107. 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, v. 82, p. 270-4.
108. Kozel M.M., Mekkes J.R., Bossuyt P.M., Bos J.D. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema *Arch. Dermatol.* 1998, v 134, p. 1575-80.
109. Kozel M.M.A, Mekkes J.R, Bossuyt J.D. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, v. 45, p. 387-91.
110. Kozel R., Sabroe R. Chronic urticaria and angioedema. Aetiology, management and current and future treatment options. *Drug.* 2004, v. 64, p. 2516-36.
111. Kulthanan K., Jiamton S., Thumpimukvatana N., Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J. Dermatol.* 2007, v. 34, p. 294–301.
112. Lee K.N., Kim J.P., Kang D.S. et al. Increased expression of endothelial cell adhesion molecules due to mediator release from human foreskin mast cells stimulated by autoantibodies in chronic urticaria sera. *J. Dermatol.* 2002, v. 118(4), p. 658-63.

113. Lesnoff A., Josse R.G., Denburg J. et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch. Dermatol.* 1983, v. 119(8), p. 636-40.
114. Lesnoff A. et al. Syndrome of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: study of 90 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989, v. 84, p. 66-71.
115. Lewis V., Finlay A. 10 years' experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J. Investing. Dermatol. Symp. Proc.* 2004, v. 9, p. 169–80.
116. Lindelof B., Sigurgeirsson B., Wahlgren C.F., Eklund G. Chronic urticaria and cancer: an epidemiological study of 1155 patients. *Br. J. Dermatol.* 1990, v. 123, p. 453-6.
117. Liutu M., Kalimo K., Uksila J. Etiologic aspects of chronic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 1998, v. 37(7), p. 515-9.
118. Magerl M., Borzova E., Giménez-Arnau A. et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias – EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009, v. 64, p. 1715–21.
119. Malhotra S., Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008, v. 74, p. 594–9.
120. 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, v. 133, p. 29–39.
121. Marone G., Spadaro G., Palumbo C., Condorelli G. The anti-IgE\ anti-FcεR1α autoantibody network in allergic and autoimmune disease. *Clin. Exp. Allergy.* 1999, v. 29, p. 17-27.
122. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alteration in urticaria and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v. 113, p. 771-5.
123. Maurer M., Ortonne J., Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor patient relation. *Allergy* 2009, v. 64, p. 581–8.
124. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C. et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. GA2LEN task force report. *Allergy* 2011, v. 66, p. 317–30.

125. Mekkes J. R., Schaar W.W., Bos J.D. Anamnese en diagnostiek van chronische urtikaria. *Ned. Tijdschr. Geneesked.* 1986; 130: 1801-5.
126. Merk H.F. Urticaria uan Allergie. Beispiele fur systemische Aspekte bei der akuten und chronischen Urtikaria. *Allergologie*, 2002; 2: 117-20.
127. Metz M., Gime'nez-Arnau A., Borzova E. et. al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus plasma in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, v. 123, p. 705–6.
128. Meynadier J., Guilhou J-J., Lavanture N. Chronic urticaria: etiology and therapeutic evaluation of 150 cases. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1979, v. 106, p. 153-8.
129. Miller D.A., Freeman G.L., Akers W.A. Chronic urticaria: a clinical study of fifty patients. *Am. J. Med.* 1968, v. 44, p. 68-86.
130. Monroe E. Review of H₁ antihistamines in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Cutis.* 2005, v 76(2), p. 118-26.
131. Monroe E.W., Schulz C. I., Meize J.C. Vasculitis in chronic urticaria: an immunopathologic study. *J. Invest. Dermatol.* 1981, v. 76, p. 1119-27.
132. Morgan M.M., Khan D.A., Nathan R.A. Treatment for rhinitis and chronic idiopathic urticaria: focus on oral antihistamines. *Ann. Pharmacother.* 2005, v. 39, p. 2056-61.
133. Morrow J.D., Margolies G.R., Rowland B.S., Roberts L.J. Evidence that histamine is the causative toxin of comorbid-fish poisoning. *N. Engl. J. Med.* 1991, v. 324, p. 716-20.
134. Mynek A., Magerl M., Hanna M. et al. The German version of the chronic urticaria quality-of-life questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 2009, v. 64, p. 927–36.
135. Nettis E., Dambra P., D'Oronzio L. et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin. Exp. Dermatol.* 2002, v. 27, p. 29–31.
136. Nettis E., Pannofino A., Ferranini A. Et. al. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angioedema. *Br. J. Derm.* 2003, v. 148, p. 501-6.
137. Niimi N., Francis D.M., Kermani F. Et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J. Invest. Dermatol.* 1996, v. 106, p. 1001-6.
138. O'Donnel B.F., O'Neill C.M, Francis D.M. et.al. Human leucocyte antigen class II associations in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatoll.* 1999, v. 140(5), p. 853-8.

139. O'Donnell B.F., Lawlor F., Simpson J. Et al. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br. J. Dermatol.* 1997, v. 136, p. 197-201.
140. O'Donnell B.F., Barr R.M., Kobza Black A. Et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 1998, v. 138, p. 101-6.
141. O'Donnell B.F., Francis D.M., Swana G.T. et. al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.* 2005, v. 153, p. 331–5.
142. Ormerod A.D. Urticaria and angioedema. *B.M.J.* 1984, v. 289, p. 903-6.
143. Ozkan M., Oflaz S.B. et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007, v. 99, p. 29-33.
144. Pace J.L., Garretsm M. Urticaria and hyperthyroidism. *Br. J. Dermatol.* 1975, v. 93(1), p. 97-9.
145. Paul E. Urticaria: Standards in Diagnostik und Therapie. *Derm.*1998; 4: 124-9.
146. Paul E., Bodeker R.N. Treatment of chronic urticaria with terfenadine and ranitidine: a randomized double-blind study in 45 patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986, v. 31, p. 277-80.
147. Pfrommer C., Bastl R., Vieths S. et al. Characterization of naturally occurring pseudo allergens causing chronic urticarial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, v. 97, p. 367.
148. Pigatto P.D., Valsecchi R.N. Chronic urticaria: a mystery. *Allergy.* 2000, v. 55, p. 306-8.
149. Powell R.J., Du Toit G.L., Saddique N. Et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin. Exp. Allergy.* 2007, v. 37(5), p. 631-50.
150. Quaranta J.H., Rohr A.S., Rachelefsky G.S. et al. The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann. Allergy.* 1989, v. 62, p. 421-4.
151. Rajka G. Essential aspects of atopic dermatitis. Springer Verlag, Berlin, 1989.
152. Roger W., Fox M.D. Chronic urticaria: mechanism and treatment. *Allergy and Asthma Proc.* 2001, v. 22(2), p. 97-100.
153. Ros A.M., Juhlin L., Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br. J. Dermatol.* 1976, v. 95, p.139-40.

154. Ryhal B., Shoenfeld Y., Peter J.B., Gershwin M.E. Are autoantibodies present with subacute and chronic urticaria? *J. Investing Allergol. Clin. Immunol.* 2001, v. 11(1), p. 16-20.
155. Sabroe R., Seed P., Francis D. et al. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999, v. 40, p. 443–50.
156. Sabroe R.A., Fiebiger E., Francis D.M. Classification of anti- FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, v. 110, p. 492-9.
157. Sabroe R.A., Francis D.M., Greaves M.W. Anti-Fc (epsilon) RI autoantibodies and basophil histamine releasability in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988, v. 102(4), p. 651-8.
158. Sabroe R.A., Grattan C., Francis D.M. Et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br. J. Dermatol* 1999, v. 140, p. 446-52.
159. Sabroe R.A., Kobza Black A. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angioedema. *Br. J. Dermatol.* 1997, v. 136, p. 153-8.
160. Samochocki Z. Diagnostic problem of ordinary chronic urticaria. *Pol Merkuriusz Lek.* 2003, v. 14(84), p. 557-8.
161. Samson H. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, v. 103(5 Pt. 1), p. 717.
162. Shertzer C., Lookingbill D. Effects of relaxation therapy and hypnotizability in chronic urticaria. *Arch. Dermatol.* 1987, v. 123, p. 913–6.
163. Schnyder B., Helbling A., Pichler W.J. Chronic idiopathic urticaria: natural course and association with *Helicobacter pylori* infection. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1999, v. 119, p. 60-3.
164. Schocet A.L. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the and why. *Allergy asthma Proc.* 2006, v. 27(2), p. 90-5.
165. Schultz-Ehrenberg U., Gilde O. Results of examination in chronic urticaria with special consideration of nutrition factors. *Z Hautkr.* 1987, (suppl. 1), p. 88-95.
166. Schwartz L.B. Mast cells and their role in urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, v. 25, p. 190-204.
167. Sharma J. K., Miller R. Chronic urticaria: review of the literature. *J. Cutan. Med. Surg.* 1999, v. 25, p. 221-8.

168. Sibbald R.G., Cheema A.S., Lozinski A., Tarlo S. Chronic urticaria: evaluation of the role of physical, immunologic and other contributory factors. *Int. J. Dermatol.* 1991, v. 30, p. 381-6.
169. 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, p. 11-12, 24.
170. Simon H.U., Spath P.J. IVIG-mechanism of action. *Allergy.* 2003, v. 58, p. 543-52.
171. Simons F.E et al. Effect of the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H₁-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995, v. 95, p. 685-93.
172. Small P., Barrett D.,Biskin N., Champlin E. Chronic urticaria and angioedema. *Clin. Allrgy.*1982; 12:131-6.
173. Soter N.A. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, v. 25, p.146-54.
174. Stadler B.M., Pachlopnic J. Et al. Conditional autoantibodies in urticaria patients: a unifying hypothesis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2001, v 6, p. 150-2.
175. Stanaland B.E. Treatment of patient with chronic idiopathic urticaria. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002, v. 23, p. 233-41.
176. Staubach P., Eckhardt-Henn A., Dechene M. et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br. J. Dermatol.* 2006, v. 154, p. 294–8.
177. Staubach P., Onnen K., Vonend A. et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006, v. 212, p. 150–9.
178. Steinhardt M.J. Urticaria and angioedema – statistical survey of five hundred cases. *Ann. Allergy* 1954, v. 12, p. 659–70.
179. Tanphaichitr K. Chronic urticaria associated witch bacterial infection – a case of dental infection. *Cutis* 1981, v. 27, p. 653-6.
180. Tedeschi A., Comi A.L., Lorini M. et. al. Autologous serum skin test reactivity in patients with no allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2005, v. 35, p. 849–53.
181. Tedeschi A. Et al. Chronic urticaria. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003, v. 4, p. 297-305.

182. Tong L.J., Balakrishnan G., Kochan J.P. et al. Assessment of autoimmunity in patients with chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, v. 99, p. 461-5.
183. Toubi E., Kessel A., Avshovich A. Et al. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 2004, v. 59, p. 869-73.
184. Trachel C., Pichler W.J., Helbling A. Importance of laboratory investigation and trigger factors in chronic urticaria. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1999, v. 129, p. 1271-9.
185. Turktas I., Gokcora N., Demirsoy S. et al. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int. J. Dermatol.* 1997, v. 36(3), p. 187-90.
186. Van der Valk P., Moret G., Kiemeny L. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral center. *Br. J. Dermatol.* 2002, v. 146, p. 110-3.
187. Vanderpump M.P.J., Tunbridge W.M.G., French J.M. et al. *Clin. Endocrinol.* 1995, v. 43, p. 55-69.
188. Vazquez Nava F., Almeida Arvizu V.M., Sanchez Nuncio H.R. et al. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico. *Rev. Allerg. Mex.* 2004, v. 51, p. 181-8.
189. Vervloet D., Pradal M., Castelain M. Drug. Allergy Pharmacia and Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Sweden. 1999, p. 38-51.
190. Wai Y.C., Sussman G.L. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003, v. 130, p. 1115-8.
191. Wallenstein B., Kersten W. Findings on a patient group with urticaria. *Allergologie* 1984; 7: 115-9.
192. 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, v. 85, p. 532-44.
193. Wedi B., Kapp A. Evidence-based therapy of chronic urticaria. *JDDG.* 2007, v. 2, p. 146-54.
194. Wedi B., Kapp A. Helicobacter pylori infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002, .v 3, p. 273-82.
195. Wedi B., Rapp U., Kapp A. Chronic urticaria and infection. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v. 4, p. 298-4.

196. Wedi B., Wagner S., Werfel T.H. Prevalence of *Helicobacter pylori*-ascites gastritis in chronic urticaria. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998, v. 116, p. 288-94.
197. Williams C.M., Galli S.J. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2000, v. 105(5), p. 847-59.
198. Wolff H.H, editors. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000. p. 431-56.
199. Wuthrich B., Hacki-Herrmann D. Zur aetiologie der urticaria: eine retrospective studie anhand von 316 konsekutiven fallen. *Z. Hautkr* 1980; 55:102-11.
200. Yang H., Sun C., Wu Y., Wang J. Stress, insomnia, and chronic idiopathic urticaria – a case-control study. *J. Formos. Med. Assoc.* 2005, v. 104, p. 254–63.
201. Zuberbier T., Balke M., Worm M. et. al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin. Exp. Dermatol.* 2010, (DOI: 1365-2230.2010.03840.x). Epub ahead of print. Hellgren L. The prevalence of urticaria in the total population. *Acta Allergol.* 1972, v. 27, p. 236–40.
202. Zuberbier T., Balke M., Worm M. et al. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol* 2010; (DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010. 03840. X). Epub ahead of print Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009, v. 2 (Suppl. 2), p. 21–6.
203. Zuberbier T. et al. EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009, v. 64, 1417-26.
204. Zuberbier T. et al. EAACI\CA²LEN\EDF guideline: management of urticaria. *Allergy.* 2006, v. 61, p. 321-31.
205. Zuberbier T., Bindslev-Jensen C., Canonica W. Et al. EAACI\CA²LEN\EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 2006; 61: 316-20.
206. Zuberbier T., Chantraine-Hess S., Hartmann K., Czarnetzki B.M. Pseudoallergen-free diet in the treatment of chronic urticaria – a prospective study. *Acta Derm. Venerol.* 1995, v. 75, p. 484-7.
207. Zuberbier T., Fiebiger E., Maurer M. Et al. Anti FcεRI-α serum autoantibodies in different subtypes of urticaria. *Allergy.* 200; 55: 951-954).

208. 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; v. 6, p. 123-7.
209. Zuberbier T., Henz B.M. Diagnosis of urticaria. In: Henz B.M. Zuberbier T., Grabbe J., Monroe E, editors. *Urticaria. Clinical, Diagnostik an Therapeutik Aspekts.* Berlin: Springer-Verlag; 1998: 139-59.
210. Zuberbier T., Ifflander J., Semmler C., Czarnetzki B.M. Acute Urticaria – clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm. Venerol.* 1996, v. 76, p. 295-7.
211. Zuberbier T., Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm. Venerol.* 2007, v. 87, p. 196-205.
212. Zuberbier T., Prommer C., Specht K. Et al. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reaction in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, v. 109, p. 348-9.
213. Zweiman B. Chronic urticaria and systemic diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2003, v. 3(6), p. 455-7.