

На правах рукописи

**ГОЛУБЧИКОВА
РИТА НИКОЛАЕВНА**

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

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2013 г.

Работа выполнена в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Научный консультант: Данилычева Инна Владимировна,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник
отделения аллергологии и иммунотерапии
ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России

Официальные оппоненты: Феденко Елена Сергеевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением
аллергии и иммунопатологии кожи
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Ревякина Вера Афанасьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая отделением аллергологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
питания» РАМН

Ведущая организация: ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Защита состоится 25 сентября 2013 года в 14.00 часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.017.01 в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, дом 24, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Автореферат разослан “ ____ ” _____ 2013 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Г.О. Гудима

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хроническая идиопатическая крапивница (ХИК), в настоящее время называемая в Европе спонтанной, на протяжении многих лет является одной из актуальных проблем клинической аллергологии. Медико-социальное значение ХИК обусловлено широкой распространенностью заболевания, достигающей в популяции 0,1-1% (Maurer M., 2011), возникновением заболевания преимущественно у лиц трудоспособного возраста (Kulthanan K. 2007), неопределенным прогнозом течения заболевания и выраженным снижением качества жизни пациентов (O'Donnell B.F., 2007). Единая концепция патогенеза хронической крапивницы (ХК) в настоящее время отсутствует. Представляется несомненным участие тучных клеток кожи и базофилов в патогенезе любых форм ХК, однако причины измененной реактивности этих клеточных структур до сих пор не изучены. Не выяснены факторы, связанные с тяжестью заболевания и чувствительностью к стандартной терапии. Объем обследования больных ХК до настоящего времени не определен. Факторы, определяющие стратегию выбора методов диагностики причин заболевания, не выяснены.

Эпидемиологические исследования хронической крапивницы в нашей стране ограничиваются единичными работами (Сибгатуллина Н.А., 2003, Молотилев Б.А., 2013); практически отсутствуют данные о распространенности причинных и триггерных факторов, недоучет которых приводит к невозможности проведения профилактики обострения заболевания.

Серьезной проблемой является неэффективность стандартной антигистаминной терапии примерно у половины больных ХИК, несмотря на разработанные и утвержденные стандарты лечения (Maurer M., 2011).

Отсутствие унифицированного подхода к оценке тяжести ХК приводит к невозможности сравнивать состояние больного в процессе лечения разными врачами на разных этапах. В связи с этим, представляется актуальным обоснование использования врачами шкалы Гривса для повышения объективности оценки степени тяжести заболевания в процессе ведения больного.

Для решения данных проблем представляются перспективными задачи углубленного изучения особенностей клинического течения заболевания, оценки значения применяемых методов обследования в диагностике причин ХК, выявления особенностей ответа на стандартную терапию у больных ХИК. На основании полученных результатов представляется возможным предложить

практические рекомендации по ведению больных ХК, позволяющие улучшить оказание лечебно-диагностической и профилактической помощи.

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

Задачи исследования:

1. Дать клиническую и лабораторную характеристику больных ХИК с различной степенью тяжести и выявить факторы, ассоциированные с тяжестью заболевания.
2. Дать клиническую и лабораторную характеристику больных ХИК с разной чувствительностью к H₁-антигистаминным препаратам и выявить факторы, связанные с этой чувствительностью.
3. Определить частоты встречаемости лабораторных отклонений, изучить соответствие их клинической картине крапивницы и оценить значимость лабораторных показателей в диагностике причин ХИК.
4. Изучить структуру и роль сопутствующих заболеваний у больных ХИК.
5. Изучить триггерные факторы ХИК.
6. Предложить рациональные подходы к выбору диагностических вмешательств при ХК с учетом клинической значимости методов обследования.
7. 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% обследованных больных клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита при исключении диагноза другого системного аутоиммунного заболевания, превышением частоты измененных ревматологических показателей по сравнению с популяционными значениями.

Впервые изучена и представлена клиническая и лабораторная характеристика больных ХИК с различной степенью тяжести заболевания, с разной чувствительностью к 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 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 тяжелого течения заболевания, частого выявления в сыворотке крови антитиреоидных антител и преобладания неэффективности H_1 -антигистаминных препаратов.

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

С учетом клинической значимости методов обследования предложена 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 H_1 -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 антигистаминных препаратов не нуждаются в углубленном обследовании. В случае тяжелого течения заболевания и неэффективности антигистаминной терапии необходимо проведение внутрикожного теста с аутосывороткой, исследование антитиреоидных антител, ревматологических показателей. 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 врачам обосновано выбирать объем обследования и лечения.

Публикации по теме диссертации: 5 опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 25 страниц, в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 196 пациентов с диагнозом ХИК, обследованных в отделении аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт 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. Ретроспективный анализ проводился на основании следующих данных историй болезни:

- анамнеза заболевания
- лабораторных показателей
- данных аллергологического обследования
- данных инструментального исследования
- оценки эффективности H₁-антигистаминных препаратов
- оценки тяжести заболевания при поступлении больного.

Оценка анамнеза заболевания:

- 1) Возраст больного в дебюте заболевания и в момент обращения.
- 2) Сбор анамнеза с целью выявления сопутствующих заболеваний, возможных триггеров, особенностей течения заболевания.

- 3) Сбор аллергологического анамнеза.
- 4) Оценка тяжести ХИК.

При объективном обследовании тяжесть ХИК 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 (Zuberbier T., 2006).

Оценка лабораторных показателей

Лабораторное обследование больных ХИК проводилось согласно протоколу по диагностике крапивниц и ангиоотеков.

Анализ лабораторных показателей включал:

1. Оценку лабораторных показателей путем сравнения с референсными значениями (Тиц Н. 2003):
 - общеклинического анализа крови
 - биохимического анализа крови
 - иммунологических показателей
 - гормонального профиля щитовидной железы и антител к ткани щитовидной железы в сыворотке крови
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 отделяемого из зева и фекалий.

Оценка данных аллергологического обследования

Больным ХИК проводились кожные тесты с коммерческими водно-солевыми бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми, пищевыми аллергенами, внутрикожная проба с аутосывороткой.

Анализ эффективности антигистаминной терапии

Оценка эффективности 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 эффекта констатировали при сохранении симптомов.

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), расчет границ 95% доверительного интервала (ДИ) для каждого значения. Статистическую значимость различия долей определяли сравнением их ДИ. Статистическую значимость различия частот в изучаемой выборке с популяционной частотой определяли сравнением ДИ для выборочной доли с популяционным значением. С целью анализа вида распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. При нормальном распределении количественного признака выборку описывали с помощью среднего значения M 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 [$Q_1; Q_3$] (Реброва О.Ю., 2006).

Для оценки совпадения заключений о степени тяжести заболевания, полученных у 4-х врачей отделения, был проведен анализ согласованности независимых диагностических заключений. Результаты были оценены с помощью коэффициента каппа (K) (Реброва О.Ю., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

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 . 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.

Клиническая характеристика больных ХИК

Частоты сопутствующих заболеваний по данным проведенного обследования у больных ХИК представлены в табл. 1. Все диагнозы, кроме патологии ЖКТ выставлялись профильными специалистами.

Табл. 1. 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	4	6 (2-8%)
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.

Из 196 человек у 143/73% (66-79%) наблюдали сочетание крапивницы и АО различной локализации. В данной выборке преобладали больные со средней степенью тяжести ХИК103/53% (46-59%).

Для оценки совпадения заключений о степени тяжести был проведен анализ согласованности независимых диагностических заключений у 6 пар

врачей. 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) и/или признаки кожного васкулита. Ни у одного пациента ревматологом не был выставлен диагноз аутоиммунного заболевания.

Триггерные факторы ХИК

Из 196 обследованных 149/76% (70-81%) больных отмечали усиление высыпаний под действием триггеров (табл. 2).

Табл. 2. 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.

Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования больных ХИК

Общеклинический анализ крови

Изменение хотя бы одного показателя ОАК было отмечено у 94/48% (42-55%) пациентов из 196. В клинических анализах крови у больных ХИК отмечены следующие изменения: лейкоцитоз - у 38/19% (14-26%), ускорение СОЭ - у 21/11% (7-16%), палочкоядерный сдвиг - у 27/14% (10-19%), моноцитоз - у 27/14% (10-19%), эозинофилия - у 13/7% (4-11%). Средние значения и медианы всех показателей ОАК, разброс значений каждого параметра находились в пределах нормальных величин. Специфические изменения форменных элементов крови не выявлены ни в одном случае.

В табл. 3 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 показателями клинического анализа крови.

Табл. 3. Частоты различных заболеваний при фиксации воспалительных либо нормальных показателей клинического анализа крови*

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 с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений и/или признаками 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. 3).

Биохимический анализ крови

Средние значения и медианы всех показателей биохимического анализа крови, разброс значений каждого параметра находились в пределах нормальных величин. В табл. 4 представлены частоты больных ХИК, имеющих отклонения от нормальных показателей биохимического анализа крови.

Табл. 4 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%)

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. На основании вышеизложенного, мы считаем, что биохимический анализ крови не является обязательным в стандартном обследовании больных ХИК.

Иммунологическое обследование

Иммунологическое исследование сыворотки крови проведено 181 больным ХИК (табл. 5).

Положительные ревмапробы не являются единственным основанием для диагностики аутоиммунной патологии, т.к. в небольшом проценте встречаются в здоровой популяции (Ляпин С.В., 2001, Потехин О.Е., 2000). 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, что может явиться косвенным доказательством участия аутоиммунных механизмов в развитии крапивницы у обследованных больных.

Табл. 5. 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
Криопротеины	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%
р-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

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, у 39/22% (17-29%) было выявлено повышение хотя бы одного показателя. Диагноз «хронический аутоиммунный тиреоидит выставлен эндокринологом 41/23% (17-29%) больному ХИК. Наши результаты совпадают с данными зарубежных исследований, согласно которым аутоиммунный тиреоидит встречается у больных ХИК в 12-27% случаев (Heumann W., 1999).

Наши данные и результаты других исследований (O'Donnell, 2005) свидетельствуют о частой ассоциации положительной пробы с аутосывороткой и повышенного уровня антитиреоидных антител. Таким образом, по нашему мнению, исследование крови на наличие антитиреоидных антител можно включать в план обследования больных ХК, особенно при тяжелом течении заболевания и неэффективности антигистаминной терапии.

Лабораторное исследование функционального состояния щитовидной железы проведено 181 больным (табл. 12). Из них диагноз «первичный гипотиреоз» выставлен 28/15% (11-22%), тиреотоксикоз – 3/2% (0-5%) больным.

Серологическое исследование инфекционных возбудителей

Из 196 обследованных антитела к ВИЧ не обнаружены ни у одного пациента, HbsAg выявлен у 1 (0,5%). Анти-HCV выявлены у 6 (3%) человек, среди которых у 1-го отмечена активная фаза гепатита С. У 1 человека оказалась положительной реакция Вассермана, диагноз сифилиса не был подтвержден. 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 ЖК.

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. Копроовоцистоскопия позволила обнаружить у 1 чел. *V. Nominis*, у 3 чел. – *Lamblia intestinalis*, у 1 чел. – *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. В связи с незначительным числом выявления паразитарной инвазии, эти исследования являются необязательными и показанием к паразитологическому исследованию могут явиться данные анамнеза и эпидемиологической обстановки.

Бактериологическое исследование фекалий

Бактериологическое исследование фекалий проведено 172 больным (табл.6).

При бактериологическом исследовании фекалий особое внимание мы обращали на выявление грибов рода *Candida*, которые до недавнего времени рассматривались как наиболее часто иницирующие факторы ЖК, но

результаты последних исследований не подтвердили их значимость при данном заболевании (Zuberbier T., 1996).

Табл. 6. 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 Candida (повышенные титры)	32	19 (13-25%)
Сульфитредуцирующие клостридии (повышенные титры)	42	24 (19-31%)

Выявление хеликобактерной инфекции

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

Бактериологическое исследование отделяемого из зева

Бактериологическое исследование отделяемого из зева проведено 173 больным (табл. 7).

Табл. 7. 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%)

Мы не нашли статистически значимых различий по частоте встречаемости патогенной и условно-патогенной флоры зева в группах больных ХИК,

имеющих и не имеющих хронический тонзиллит (табл. 8).

Табл. 8. Распределение больных ХИК с наличием патогенной и условно-патогенной флоры зева в зависимости от наличия /отсутствия у них хронического тонзиллита (n=173)*

Количество больных ХИК	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.

Аллергологическое обследование

При скарификационном кожном тестировании с неинфекционными аллергенами положительные результаты получены у 31/20% (15-27%) из 153 обследованных. Клинические проявления данной аллергических заболеваний наблюдались у 21 (14%) человека, причем проявления данной патологии не были связаны с симптомами ХИК, т.к. элиминация причинно-значимого аллергена не приводила к уменьшению или исчезновению крапивницы. В нашем исследовании, 176/90% (85-93%) обратившихся пациентов указывали на «аллергию» как вероятную причину крапивницы, но, ни у одного из этих пациентов атопия не была причиной ХИК. Тщательный сбор аллергологического анамнеза, 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 аллергологического анамнеза.

Характеристика ХИК, ассоциированной с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой

При проведении внутрикожной пробы с аутологичной сывороткой положительные результаты получены у 28/50% (37-63%) из 56 обследованных больных ХИК. Наши данные и результаты других авторов свидетельствуют о частой ассоциации положительной внутрикожной пробы с аутосывороткой и

повышенного уровня антитиреоидных антител (Carponi M., 2004, Metz M., 2009). В нашем исследовании, среди больных ХИК с положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой, статистически значимо чаще встречались больные, имеющие антитиреоидные антитела, чем больные с их отсутствием. В группе больных ХИК с отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой преобладали больные с отсутствием антитиреоидных антител в сыворотке крови (табл. 9).

Табл. 9. Число пациентов с положительным или отрицательным результатом кожной пробы с аутосывороткой среди больных с наличием или отсутствием в антитиреоидных антител (n=56)

Число больных ХИК	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 положительной внутрикожной пробой с аутосывороткой статистически значимо чаще встречались больные с тяжелой формой, чем больные с легкой формой ХИК. В группе больных ХИК с отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой различий частот больных в группах с разной степенью тяжести ХИК не выявлено (табл. 10).

Табл. 10. Число пациентов с положительным или отрицательным результатом кожной пробы с аутосывороткой среди больных с разной степенью тяжести ХИК (n=56)

Число больных ХИК	Число больных с разной степенью тяжести ХИК		
	Легкая (n=16)	Средняя (n=19)	Тяжелая (n=21)
с положительным результатом пробы, 28 (50%)	4 (14%), ДИ 5-32%	10 (36%), ДИ 21-54%	14 (50%), ДИ 33-67%
с отрицательным результатом пробы, 28 (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 аутосывороткой преобладали больные с отсутствием эффекта

антигистаминной терапии по сравнению с группой больных, имеющих полный эффект, но не отличались от группы больных с неполным эффектом. 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. 11).

Табл. 11. Количество пациентов с положительным или отрицательным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой у больных с разной эффективностью антигистаминных препаратов (n=56)

Количество больных ХИК	Количество больных ХИК		
	с полным эффектом (n=15)	с неполным эффектом (n=16)	с отсутствием эффекта (n=25)
с положительной пробой (n=28, 50%)	3/11% ДИ 3-28%	9/32% ДИ 18-51%	16/57% ДИ 39-74%
с отрицательной пробой (n=28, 50%)	12/43% ДИ 26-61%	7/25% ДИ 12-44%	9/32% ДИ 18-51%

Положительный тест с аутосывороткой указывает на возможную циркуляцию гистамин-высвобождающих аутоантител и имеет умеренную специфичность как маркер этих аутоантител, однако отрицательный тест имеет высокое негативное значение (Maurer M., 2011). 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.

Эффективность антигистаминной терапии

Все больные ХИК принимали H₁-антигистаминные препараты I и II поколения в стандартных дозах. В данной выборке преобладали больные, имеющие полный эффект антигистаминных препаратов, что сопоставимо с данными других исследований (Kozel M., 2004) (табл. 12).

Табл. 12. Количество больных ХИК с разной эффективностью антигистаминных препаратов (n=196)

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

В данном исследовании установлено, что полный эффект антигистаминной терапии наблюдается у больных с нормальными показателями в клиническом анализе крови и у больных с отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой. Неэффективность антигистаминной терапии чаще встречается у больных с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита и у больных с тяжелым течением ХИК, что может свидетельствовать об участии иных, кроме гистамина медиаторов в развитии крапивницы и возможности более раннего назначения альтернативной терапии в лечении ХИК.

В группе больных с отсутствием эффекта антигистаминной терапии преобладали пациенты с тяжелым течением ХИК (табл. 13).

Табл. 13. Количество пациентов с разной эффективностью антигистаминных препаратов среди больных с различной степенью тяжести ХИК (n=196)

Количество больных ХИК	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%

Табл. 14. Число больных ХИК с разной эффективностью антигистаминных препаратов среди больных с наличием/отсутствием клинических проявлений аутоиммунных нарушений и/или признаков кожного васкулита (n=196)

Число больных с разной эффективностью антигистаминных препаратов	Больные с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками 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 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. 14).

В группе больных с полным эффектом антигистаминной терапии статистически значимо чаще встречались больные, имеющие нормальные показатели клинического анализа крови, чем больные с воспалительными изменениями крови. В группах больных с неполным эффектом и отсутствием эффекта антигистаминных препаратов частоты больных имеющих воспалительные и нормальные показатели периферической крови статистически значимо не различаются (табл. 15).

Табл. 15. Число больных ХИК с разной эффективностью антигистаминных препаратов среди больных с воспалительными либо нормальными показателями клинического анализа крови (n=196)

Число больных с разной эффективностью 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%)

Табл. 16. Число больных ХИК с разной эффективностью антигистаминных препаратов среди больных с различным результатом внутрикожной пробы с аутосывороткой (n=56)

Число больных с разной эффективностью 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%)

В группе больных ХИК, имеющих полный эффект 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 антигистаминных препаратов больные ХИК с отрицательным и положительным результатами внутрикожной пробы с аутосывороткой встречались с одинаковой частотой (табл. 16).

Изучение факторов, связанных с тяжестью ХИК

На основании полученных результатов анализа клинико-лабораторных данных были изучены факторы, влияющие на степень тяжести ХИК. Установлено, что, среди больных ХИК с тяжелым течением преобладали больные с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита (табл. 17).

Табл. 17. 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 с разной степенью тяжести ХИК	Число больных с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита(n=90, 46%)	Число больных без клинических проявлений аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаков кожного васкулита (n=106, 54%)
С легкой (n=26)	5/19% (8-38%)	21/80% (62-92%)
Со средней (n=103)	42/41% (32-51%)	61/59% (50-68%)
С тяжелой (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 клиническом анализе крови, чем больные с нормальными показателями периферической крови (табл. 18).

Табл. 18. Количество больных с разной степенью тяжести ХИК среди больных с воспалительными и нормальными показателями крови (n=196)

Количество больных ХИК с разной степенью тяжести	Число больных с воспалительными изменениями крови (n=86, 44%)	Число больных с нормальными показателями крови (n=110, 56%)
с легкой (n=26)	6/23% (11-42%)	20/77% (58-89%)
со средней (n=103)	42/41% (32-51%)	61/59% (50-68%)
с тяжелой (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 (табл. 19).

Табл. 19. Количество больных с различной степенью тяжести ХИК среди пациентов с разной эффективностью антигистаминных препаратов (n=196)

Количество больных с разной степенью тяжести ХИК	Число больных с разной эффективностью 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 преобладали больные с отрицательной внутрикожной пробой с аутосыывороткой (табл. 20).

Табл. 20. Количество больных ХИК (n=56) с разной степенью тяжести среди больных с различным результатом внутрикожной пробы с аутосыывороткой

Количество 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%)

Хронические воспалительные заболевания ЖКТ, хронический тонзиллит, хеликобактерная инфекция, хронический аутоиммунный тиреоидит среди больных с разной степенью тяжести ХИК встречались с одинаковой частотой ($p < 0,05$).

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 всех 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 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 связана с клиническими проявлениями аутоиммунных нарушений, неспецифического воспаления и/или признаками кожного васкулита и тяжелым течением ХИК.
7. Факторами, определяющими объем диагностического обследования у больных ХИК, являются степень тяжести заболевания и чувствительность к 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. Доказана высокая диагностическая значимость шкалы Гривса, как инструмента оценки степени тяжести ХИК в процессе ведения больного.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ДИССЕРТАЦИИ

1. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Этиология хронической крапивницы. Российский аллергологический журнал, 2009, № 6, стр. 12-17.
2. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В., Реброва О.Ю. Ретроспективный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей. Российский аллергологический журнал, 2011, № 4, стр. 23-33.
3. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Оценка эффективности антигистаминной терапии у больных хронической идиопатической крапивницей. Российский аллергологический журнал, 2012, № 2, стр. 13-18.
4. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Хроническая идиопатическая крапивница. Диагностическая проблема. Российский аллергологический журнал, 2012, № 3, стр. 3-6.
5. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В. Диагностическое значение внутрикожного теста с аутосывороткой у больных с обострением хронической идиопатической крапивницы. Российский аллергологический журнал, 2012, № 5, стр. 26-30.