

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ ИМ. А.М. НИКИФОРОВА» МЧС РОССИИ

На правах рукописи

МИКРЮКОВА

Наталья Васильевна

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ
ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ**

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор
Калинина Наталия Михайловна

Санкт-Петербург - 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Современные представления о патогенезе хронической крапивницы.	14
1.2 Лабораторные маркеры диагностики различных форм хронической крапивницы.....	17
1.2.1 Хроническая спонтанная крапивница.	17
1.2.2 Хроническая индуцированная крапивница.....	22
1.3 Лабораторная диагностика хронической крапивницы согласно современным клиническим рекомендациям.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Демографические данные.	40
2.2 Лабораторные методы исследования.....	41
2.3 Статистический анализ.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Характеристика группы сравнения.....	47
3.2. Характеристика пациентов, страдающих хронической крапивницей	49
3.2.1. Общая характеристика пациентов.	49
3.2.2. Оценка показателей клинического анализа крови.	52
3.2.3. Биомаркеры воспалительного процесса.....	53
3.2.4. Оценка показателей цитокинового профиля	55
3.2.5. Оценка спонтанной активации базофилов и Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа	56
3.2.6. Оценка показателей гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р у пациентов, страдающих хронической крапивницей.....	57

3.2.7. Сопоставление концентрации гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р с абсолютным содержанием эозинофилов и базофилов..	61
3.2.8 Корреляционные взаимосвязи между гистамином, диаминоксидазой и субстанцией Р.....	63
3.3. Характеристика подгрупп больных хронической крапивницей.....	64
3.3.1 Характеристика пациентов с хронической крапивницей в зависимости от активности процесса.....	64
3.3.2. Характеристика пациентов, страдающих хронической крапивницей в зависимости от степени выраженности обострения крапивницы.	67
3.3.3. Характеристика пациентов с хронической крапивницей в зависимости от сопутствующей патологии.....	70
3.3.4. Оценка влияния сопутствующей патологии, стресса и лабораторных показателей на шанс возникновения хронической крапивницы	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	98
ПРИЛОЖЕНИЕ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Оптимизация и разработка новых методов лабораторной диагностики, изучение биологических маркеров и их влияния на патогенез аллергических заболеваний повышает эффективность лечения. Возможности лабораторной диагностики на современном этапе достаточно широки, практическое внедрение новых методик будет способствовать корректной терапии, что уменьшит тяжесть клинических проявлений и позволит достичь контроля над заболеванием. Таким образом, использование новых подходов для определения возможных причин хронической крапивницы (ХК) с применением современных методов лабораторной диагностики сохраняет свою актуальность.

В современной аллергологии крапивница представляет серьезную проблему, занимая по частоте встречаемости третье место после аллергического ринита и бронхиальной астмы [4]. Хронические формы крапивницы снижают качество жизни пациента в связи с интенсивным зудом и, как следствие, нарушением психоэмоционального состояния, сна, трудоспособности, а также создают косметические проблемы.

В мире крапивницей страдает около 20% населения, у женщин она встречается в 2 раза чаще мужчин [169]. Хроническая крапивница диагностируется у 0,5-1% людей в популяции, 6-30% приходится на долю хронической индуцированной крапивницы, при которой до 70% пациентов испытывают системные реакции, включая анафилаксию в тяжелых случаях. У 13,9% людей индуцированные формы сочетаются с хронической спонтанной крапивницей [135].

Хроническая крапивница представляет собой гетерогенную группу заболеваний, при которой развитие волдырей и/или ангиоотечков длится более 6 недель. ХК подразделяют на спонтанную, без очевидных триггеров, и индуцированную, когда триггером могут быть установленные физические и химические раздражители [105].

Спонтанная хроническая крапивница в ряде случаев имеет аутоиммунную

природу, что подтвердило обнаружение антител класса IgG к FcεRI-рецепторам тучных клеток [1, 4]. Хроническая крапивница может быть синдромом различных аутоиммунных, онкологических, инфекционных (паразитарных) заболеваний. В патогенезе хронической крапивницы большая роль отводится хроническим очагам инфекции, заболеваниям желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [47, 83, 85, 101, 115, 141, 161].

Часто встречается психогенная или стресс индуцированная крапивница, ведущим звеном в патогенезе которой является нейрогенное иммунное воспаление, сопровождающееся повышением уровня нейропептида субстанции Р (SP) [5]. В последних клинических рекомендациях EAACI по тактике ведения пациентов с ХК одну из глав посвятили влиянию стресса на течение ХК. У трети пациентов с ХК стресс рассматривается как усугубляющий фактор. Распространенными последствиями ХК являются психические расстройства, депрессия и тревога, сексуальная дисфункция и нарушения сна [168].

Практически каждый пациент рассказывает о влиянии пищи на течение крапивницы. Как показывают результаты исследований, необходимо исключать синдром непереносимости гистамина, для которого требуется определение активности диаминооксидазы (ДАО), фермента, метаболизирующего гистамин в кишечнике. И наконец, хроническая крапивница может сочетаться с аллергической патологией, с сенсibilизацией к различным аллергенам, что подтверждается данными анамнеза, клинической картины и аллергологического обследования.

Мультифакторность ХК обуславливает сложность определения формы крапивницы при постановке диагноза с целью выбора терапии. Таким образом, оценка влияния различных факторов на возникновение и характер патологического процесса для уточнения иммунопатогенеза ХК, а также выявление диагностически полезных биомаркеров, определяемых с помощью лабораторных методов, продолжают оставаться актуальными.

Федеральными клиническими рекомендациями охарактеризован спектр обязательного лабораторного обследования при хронической крапивнице:

рекомендовано только выполнение клинического анализа крови и С-реактивного белка (СРБ) [8]. Однако скрининговое обследование не позволяет уточнить форму ХК, а пациенты, страдающие крапивницей, могут иметь две и более различных формы, что меняет подходы к терапии.

Несмотря на достаточное количество исследований, патогенез хронической крапивницы остается не до конца ясным. У половины больных ХК, независимо от использования разработанных и утвержденных стандартов диагностики и лечения [17, 105], констатируется неэффективность диетических рекомендаций и антигистаминной терапии, даже при увеличении разовой дозы в 4 раза [8, 167]. Следовательно, клинико-лабораторная диагностика причин хронической крапивницы крайне важна для уточнения патогенеза заболевания и оптимизации лечения [166].

Степень разработанности темы исследования.

В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в выявлении причин различных типов хронической крапивницы [168]. При хронической крапивнице аутореактивность/аутоаллергия, опосредованная аутоантителами, направленными против высокоаффинного рецептора IgE, или IgE-аутоантитела к аутоантигенам, являются наиболее изученными механизмами патогенеза [20, 85]. Стресс, воздействие температуры, физические нагрузки, инфекции определены как возможные триггеры других типов ХК.

Хроническая крапивница непредсказуема по своему течению. В литературе встречаются единичные сведения о предикторах хронического течения крапивницы [84]. Показано, что выявление аутоантител может использоваться в качестве прогностического фактора хронического течения крапивницы [1,4]. В настоящее время немногочисленными тестами для определения возможной аутореактивности являются «обратный» тест активации базофилов (basophil activation test, BAT) и кожный тест с аутологичной сывороткой (autologous serum skin test, ASST). ASST — неспецифический скрининговый тест, который оценивает наличие в сыворотке различных гистаминолибераторов, не только аутоантител к IgE или FcεR1 (высокоаффинный рецептор IgE). Также в

современных рекомендациях показано, что ASST следует проводить с особой осторожностью [168] как и другие тесты *in vivo*, в связи с чем ВАТ имеет преимущество, хотя и при его применении причинные факторы активации базофилов, находящиеся в аутологичной сыворотке, не поддаются полной характеристике.

В настоящее время акцент изучения патогенеза ХК смещен в сторону спонтанной крапивницы и существующие в настоящее время как *in vivo*, так и *in vitro* тесты используются, в основном, для диагностики спонтанной крапивницы, в то время как лабораторные биомаркеры для диагностики хронической индуцированной крапивницы отсутствуют [97].

В литературе имеются единичные работы [5, 148] по исследованию стресс индуцированной крапивницы. Лабораторные методы для скрининга стресс индуцированной крапивницы отсутствуют, практически не изучена роль субстанции Р. Субстанция Р представляет собой нейропептид (нейромедиатор), который высвобождается из сенсорных нейронов и относится к неадренергической нехолинергической системе (NANC). Согласно современным данным, биологическая активность SP может проявляться не только через Neurokinin-1 receptor (NK-1), но и через MAS рецептор-X2, связанный с G-белком (MRGPRX2), и вызывать активацию тучных клеток и базофилов [57].

Немногочисленные работы по определению уровня диаминоксидазы в сыворотке крови выполнены на небольшом количестве пациентов и показывают противоречивые результаты [121,151].

В настоящее время в лабораториях с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии определяется как уровень гистамина, так и гистаминовый комплекс (гистамин+диаминоксидаза), однако в клинические рекомендации данные методы обследования не включены.

Уточнение патогенеза хронической крапивницы приведет к улучшению контроля над ее симптомами благодаря установлению причин (триггеров) с возможностью их устранения, а также применению симптоматической терапии, подавляющей высвобождение медиаторов тучными клетками и реализацию их

эффектов. Диаминоксидаза и субстанция Р, являясь важными звеньями патогенеза ХК, могут стать биологическими мишенями для осуществления контроля над хронической крапивницей. Оценка взаимосвязи изучаемых показателей с другими параметрами иммунной системы, сопутствующими состояниями и заболеваниями позволит определить место субстанции Р, диаминоксидазы, гистамина в патогенезе индуцируемых крапивниц. В результате изучения этих показателей возможно будет охарактеризовать их перспективность в качестве биомаркеров для оценки клинического течения и прогноза заболевания, а также как вероятных мишеней иммунотерапии. Биомаркеры, показавшие клиническую эффективность, в дальнейшем могут быть рекомендованы к внедрению в практику деятельности профильных учреждений.

Цель исследования

Оценить значимость субстанции Р, диаминоксидазы, гистамина в качестве новых диагностических клинико-лабораторных маркеров хронической крапивницы у взрослых.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ содержания гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р в сыворотке крови у пациентов с подтверждённым диагнозом хроническая крапивница и в группе условно здоровых взрослых, не страдающих данной патологией (группа сравнения).
2. Проанализировать содержание в сыворотке концентрации гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р у пациентов, страдающих хронической крапивницей в зависимости от анамнеза, показателей клинического, биохимического анализов крови.
3. Оценить взаимосвязь клинических, анамнестических и лабораторных показателей (гистамина, ДАО, субстанции Р) с риском возникновения хронической крапивницы.
4. Выявить значимость определения диаминоксидазы, субстанции Р в качестве биомаркеров индуцированной крапивницы.

Научная новизна исследования

Впервые одновременно определено содержание нейропептида субстанции Р, гистамина и диаминоксидазы (фермента, разрушающего гистамин) в сыворотке крови больных хронической крапивницей с учетом их ассоциации с сопутствующей патологией и активностью заболевания.

Обнаружена статистически значимая взаимосвязь диаминоксидазы с нейротрансмиттером субстанцией Р, что подтвердило гипотезу о существовании оси кишечник-мозг-кожа.

В результате построения мультивариантной модели были выявлены анамнестические (патология желудочно-кишечного тракта и фактор стресса) и лабораторные (субстанция Р) показатели, способствующие уточнению иммунопатогенеза заболевания.

Выявлена диагностическая значимость определения субстанции Р качестве триггера у пациентов с хронической крапивницей и анамнестической стрессовой ситуацией.

Обосновано положение о включении стресс индуцированной крапивницы в классификацию индуцируемых крапивниц для оптимизации патогенетической терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширили представление о патогенезе хронической крапивницы. Определены связи между лабораторными показателями (гистамином, диаминоксидазой и субстанцией Р) и степенью активности хронической крапивницы, сопутствующими заболеваниями, анамнестическими сведениями о пищевой, лекарственной непереносимости и стрессом в качестве триггера обострения крапивницы.

У пациентов с хронической крапивницей выявлены следующие изменения лабораторных показателей: отмечено повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов при выраженном обострении заболевания. Установлена связь эозинопении и базопении с активностью хронической крапивницы вследствие миграции клеток в органы-мишени. Отмечено увеличение

концентрации общего иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка. Полученные данные о повышении концентрации гистамина и субстанции Р у пациентов с хронической крапивницей позволяют дополнить алгоритм диагностики этими лабораторными биомаркерами, что увеличит эффективность обследования и лечения пациентов.

Установлена диагностическая значимость определения субстанции Р у пациентов с хронической крапивницей и наличием стрессовых ситуаций в анамнезе при обострении хронической крапивницы.

Изученные лабораторные маркеры позволяют выявлять стресс в качестве триггера крапивницы, что может повысить эффективность лечебных мероприятий, направленных на купирование или контроль хронической крапивницы.

Выявление пищевой непереносимости на основании определения концентрации диаминооксидазы в сыворотке крови не показало диагностической значимости и не может служить основанием для назначения ограничительных диет.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основывалась на использовании общенаучных методов (теоретических и эмпирических) и специальных методов научного познания. Дизайн работы представлял собой комплекс сравнительных клинических и экспериментальных исследований с использованием современных статистических и лабораторных методов, что позволило обосновать положения, выносимые на защиту.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Информативными диагностическими лабораторными маркерами хронической крапивницы у взрослых являются гистамин и субстанция Р, определяемые в сыворотке крови.

2. При выявлении в анамнезе стрессового фактора оценка субстанции Р в сыворотке крови у пациентов, страдающих хронической крапивницей, необходима для подтверждения стресса как основного триггера заболевания и

учета его в комплексной терапии.

3. Патология желудочно-кишечного тракта, наличие стрессового фактора и увеличение концентрации субстанции Р в периферической крови ассоциированы с высоким риском развития хронической крапивницы и являются ее клинико-лабораторными маркерами.

Степень достоверности и апробация результатов.

Достоверность полученных результатов обусловлена приемлемым объемом выборки обследованных участников (165 человек), современными методами исследования и корректными методами статистической обработки. Анализ образцов сыворотки крови пациентов проводился на анонимной основе (из остатков биоматериала после лабораторных исследований, проведенных в амбулаторных условиях), с использованием оборудования экспертного класса и наборов реагентов для данных аналитических систем. Обработка результатов проводилась с использованием общепринятых статистических методов.

Основные результаты работы представлены в виде докладов и обсуждены в ходе Российских конференций: IX Международный научный конгресс Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт, Санкт-Петербург (2020); X Международный научный конгресс Многопрофильная клиника XXI века. Инновации в медицине, Санкт-Петербург (2021), XI Международная научная конференция. Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт, Санкт-Петербург (2022), XII Международная научная конференция. Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт, Санкт-Петербург (2023); XIV Всероссийская школа по клинической иммунологии «Иммунология для врачей» (2024), Пушкинские Горы, Псковская область; XIII Международная научная конференция. Многопрофильная клиника XXI века. Инновации и передовой опыт, Санкт-Петербург (2024); IV Балтийский симпозиум по иммунологии, молекулярной и регенеративной медицине: «Механизмы воспаления и регенерации в норме и при патологии», Калининград (2024).

Связь с НИР и внедрение результатов исследования.

Материалы диссертации использованы в ходе выполнения инициативной научно-исследовательской работы МЧС России «Клинико-лабораторная диагностика хронической крапивницы у взрослых», выполненной по решению Учёного совета ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (протокол №10 от 17.11.2023 г.).

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности лечебно-диагностических подразделений (поликлиника, отдел лабораторной диагностики, отдел терапии и интегративной медицины, терапии и профпатологии) ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Материалы диссертационного исследования включены в образовательный процесс кафедры терапии и интегративной медицины института ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России при подготовке кадров высшей квалификации по программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и программам подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры по укрупненной группе специальностей 31.00.00 – Клиническая медицина и ординаторов, а также при повышении квалификации медицинского персонала МЧС России (акт внедрения от 22.07.2024). Они также используются в образовательном процессе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт внедрения от 02.08.2024).

Публикации по результатам исследования.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, включая 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 4 по специальности «Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)».

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в выполнении всех этапов диссертационного исследования. Планирование научной работы, постановка цели и задач диссертационного исследования проводилось

совместно с научным руководителем. Научно-информационный поиск, анализ данных научной литературы выполнены лично автором. Набор исследуемого материала, анализ и интерпретация полученных результатов, статистическая обработка данных, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях, выполнены лично соискателем. Лабораторные исследования выполнены при участии сотрудников отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Тема работы, использованные материалы и методы, полученные результаты, их обсуждение, выводы и практические рекомендации соответствуют паспорту специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 118 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих материалы и методы и результаты собственных исследований, а также обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает в себя 169 источников, из которых 8 отечественных и 161 зарубежных.

ГЛАВА 1

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИНДУЦИРОВАННОЙ КРАПИВНИЦЫ У ВЗРОСЛЫХ - ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В последние годы наблюдается рост числа аллергических заболеваний, среди которых хроническая крапивница (ХК) занимает третье место по распространенности после аллергического ринита и бронхиальной астмы [4].

Диагноз крапивницы не представляет сложности ввиду характерной клинической картины. Главной трудностью является поиск причины крапивницы, которая в 50% случаев остается неуточненной при ХК [60]. Возможно, именно в связи с этим, часто используемые элиминационные диеты не дают желаемого результата. В случае физической крапивницы невозможно исключить контакт с водой, низкой или высокой температурой и инсоляцией. Пациенты получают длительно антигистаминные препараты, для купирования тяжелых проявлений крапивницы и ангиоотека используют системные кортикостероиды. Несмотря на достаточно большое количество исследований, патогенез заболевания по-прежнему требует уточнения.

Целью данного обзора было осмыслить имеющиеся данные по механизмам возникновения разных форм хронической крапивницы, таких как холинергическая крапивница, пищевая анафилаксия и крапивница, вызванная физической нагрузкой, а также стресс индуцированная крапивница.

1.1 Современные представления о патогенезе хронической крапивницы.

Патогенез крапивницы сложен и связан с аллергическим, инфекционным, нейрогенным воспалением, которое приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов и возникновению волдыря в сосочковом слое дермы. Если воспалением поражаются более глубокие слои кожи, развивается ангиоотек [8].

Т.о. главными клетками-эффекторами в патогенезе хронической

крапивницы являются тучные клетки (ТК) и базофилы. Медиаторы, основными из которых являются гистамин, провоспалительные цитокины, фактор активации тромбоцитов, высвобождаются из активированных ТК и вызывают активацию сенсорных нейронов, привлечение клеток крови (эозинофилов, нейтрофилов, базофилов и макрофагов) в кожу, расширение и повышение проницаемости посткапиллярных венул и лимфатических сосудов дермы, что приводит к проникновению сыворотки в ткани и появлению волдыря, ангиоотека и зуда. Даже в неповрежденной коже пациентов с ХК отмечается активация молекул эндотелиальной адгезии, периваскулярная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами и измененная экспрессия провоспалительных цитокинов [169]. Некоторые авторы также сообщают об увеличении числа тучных клеток при ХК [82].

Биологически активные вещества, продуцируемые ТК, подразделяются на медиаторы первого порядка, которые опосредуют быстрые реакции (через 20-30 мин после воздействия аллергена), и медиаторы второго порядка, вызывающие позднюю фазу аллергической реакции (через 2-6 ч).

К медиаторам первого порядка относятся гистамин, триптаза, гепарин, EOTAXIN (эотаксин), NAP-1 (neutrophil activating protein-1, нейтрофил-активирующий белок-1), PF-4 (platelet factor-4, тромбоцитарный фактор-4), PAF (platelet-activating factor, фактор активации тромбоцитов), RANTES (regulation on activation of normal T-cell expression and secretion). EOTAXIN - фактор хемотаксиса эозинофилов. NAP-1 - фактор хемотаксиса нейтрофилов. PF-4 относится к семейству α -хемокинов, продуцируется тромбоцитами и индуцирует высвобождение гистамина из базофилов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов к IgE на эозинофилах, повышает хемотаксис гранулоцитов и моноцитов. RANTES регулирует активацию, экспрессию и секрецию Т-лимфоцитов [91].

К медиаторам второго порядка относятся производные арахидоновой кислоты, так называемые эйкозаноиды: лейкотриены C₄, D₄, E₄, тромбоксаны, простагландины и др. Эйкозаноиды связываются с мембранными рецепторами своей или соседних клеток, достаточно быстро разрушаются [147].

На тучных клетках экспрессируется множество рецепторов (к иммуноглобулинам, простагландинам, хемокинам, Toll-подобные рецепторы, рецепторы, к компонентам комплемента к нейропептидам, в частности субстанции Р и др.), активация которых приводит к дегрануляции тучных клеток. Исследования свидетельствуют, что FcεRI (высокоаффинный рецептор к иммуноглобулину E) - ключевой рецептор ТК при ХК [7, 66, 77, 124, 150]. Перекрестное связывание этих рецепторов на поверхности клетки активирует ее, приводит к высвобождению медиаторов из гранул, главным из которых является гистамин. В итоге возникает смешанный воспалительный периваскулярный инфильтрат, состоящий из нейтрофилов, эозинофилов (возможно без них), макрофагов, базофилов и Т-клеток, без некроза клеток интимы сосудов. В связи с тем, что данные изменения могут возникать не только при крапивнице, но и при других воспалительных кожных заболеваниях, продолжается поиск биологических маркеров для характеристики различных подтипов крапивницы и их дифференциальной диагностики от заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями [28, 32, 63, 81].

Механизм развития крапивницы при воздействии физических факторов (физическое напряжение, тепло) связан, главным образом, с изменением состояния нейроиммунной регуляции. Причиной указывается повышение активности нейропептидов, неспособность к их быстрой и своевременной инактивации, повышение образования ацетилхолина и/или снижение активности холинэстеразы, что вызывает определенные сосудистые реакции, характерные для крапивницы. При холодовой крапивнице основная роль в возникновении заболевания отводится факторам активации комплемента и криоглобулинам, образующимся из нормальных белков организма только при условии снижения температуры окружающей среды [4, 16, 82, 102, 133, 168]. К неиммунным факторам активации тучных клеток относят гормоны (гастрин, АКТГ, эстрогены), лекарственные препараты (НПВС, аспирин, кодеин, полимиксин В), рентгеноконтрастные вещества и яды животного происхождения [7, 15, 18, 19].

1.2 Лабораторные маркеры диагностики различных форм хронической крапивницы.

1.2.1 Хроническая спонтанная крапивница.

Наибольшее число исследований было направлено на изучение лабораторных маркеров хронической спонтанной крапивницы [79, 84, 88, 106, 159, 163]. При аутоиммунной ХК I типа (также называемой аутоаллергической) обнаружены IgE к собственным антигенам, например, тиреопероксидазе или интерлейкину 24. При аутоиммунной ХК типа IIb выявлены IgG и IgM к рецепторам IgE (или самому IgE) на поверхности тучных клеток и базофилов. Тестами для скрининга аутоантител против IgE или FcεR1 (высокоаффинный рецептор IgE) предлагаются BAT и ASST [35, 43, 54, 131].

Изменения в системе цитокинов играли важную роль в развитии ХК. Rasool R с соавторами (2014), изучая продукцию интерлейкина 18 и интерлейкина 6 у пациентов с ХК, установили, что концентрации данных цитокинов в сыворотке у пациентов с ХК и у здоровых лиц достоверно не отличались. Однако статистически значимое повышение уровня интерлейкина 18 и интерлейкина 6 отмечалось при увеличении степени тяжести ХК [119]. Исследования других авторов показали значительное повышение у пациентов, страдающих ХК, уровней цитокинов IFN-γ и интерлейкина 6, объясняя их регуляторную роль в развитии заболевания [11]. Изучая концентрации интерлейкина 6 и его растворимых рецепторов, были выявлены их значительное повышение у пациентов с ХК. Эти результаты подтверждают концепцию, что система цитокинов вовлечена в патогенез системной воспалительной реакции у пациентов с ХК. [78, 79]

В работах других авторов отмечалось повышение стимулированной продукции интерлейкина 4, 6, 10, 17 у пациентов с ХК по сравнению с группой здоровых людей. Обнаружена прямая корреляция между положительным тестом с аутосывороткой, высокой концентрацией интерлейкина 4, 10, 17 и увеличения числа В-клеток в крови пациентов, страдающих хронической крапивницей [7, 49].

Выполнив биопсию кожи пациентов с ХК, Кау АВ в 2015 году выявил повышенную экспрессию Th2-цитокинов интерлейкина 4 и интерлейкина 5. А

также значительное увеличение в пораженной коже инициирующих экспрессию Th2 цитокинов интерлейкина 33, 25 и TSLP (тимусного стромального лимфопоэтина). Поскольку Th2-инициирующие цитокины играют роль в активации тучных клеток, воспалении и экстравазации сыворотки в ткани при ХК, эти результаты могут иметь клиническое значение [81].

В исследовании, выполненном Chen T et al. (2018), выявлено снижение уровня сывороточного интерлейкина 35 у пациентов с ХК [37]. В статье Murdaca G et al. (2019) «Ось IL-33 / IL-31 при иммуноопосредованных и аллергических заболеваниях» эти цитокины были представлены как новые биомаркеры и будущие терапевтические мишени при аллергических и иммунологических расстройствах [111]. Была обнаружена корреляция между различными паттернами экспрессии цитокинов, связанных с различными типами иммунного ответа - Th1, Th2, Th17 и Th22, и сенсibilизацией к аллергенам у пациентов с ХК [36].

Существует ряд исследований, в которых описана связь иммунного воспаления и гиперкоагуляции при аутоиммунных и иммуноопосредованных заболеваниях кожи. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF α) индуцируют экспрессию основного инициатора коагуляции, то есть тканевого фактора (TF). Протеазы коагуляции, в свою очередь, действуют на рецепторы, активированные протеазой, индуцируя экспрессию различных провоспалительных цитокинов, запускающих воспаление. Перекрестное взаимодействие между воспалительной реакцией иммунной системы и гиперкоагуляцией взаимно усиливает и поддерживает активацию друг друга [41].

Рядом авторов было предположено, что активация каскада свертывания крови участвует в ХК, но триггер его остается неясным. При рассмотрении взаимосвязи между патогенезом ХК и механизмами коагуляции выявлено, что сосудистые эндотелиальные клетки и эозинофилы могут играть роль TF-экспрессирующих клеток при активации внешнего пути коагуляции. Более того, экспрессия TF на эндотелиальных клетках синергически усиливается активацией

Toll-подобных и гистаминовых H1 рецепторов. Активированные факторы свертывания могут вызывать экстравазацию плазмы с последующей дегрануляцией тучных клеток кожи и образованием отеков, которые в ХК описываются как волдыри [159]. В работе Saito R et al. было выявлено повышение экспрессии тканевого фактора на мембране моноцитов [125], Cugno M с соавторами подтвердил экспрессию TF на мембране эозинофилов [41] у пациентов с ХК.

В исследовании Ulambayar В. 2019 года отмечено влияние еще одного фактора гемостаза – активирующего тромбоцитарного фактора, который представляет собой эндогенный активный фосфолипид, высвобождаемый из тромбоцитов, эндотелиальных клеток, и участвующий в регуляции иммунных реакций. В исследовании показано значительное повышение уровня активирующего тромбоцитарного фактора в сыворотке крови при ХК [144].

В работе Puxeddu I. et al.(2016) также обсуждались процессы, протекающие при ХК, такие как воспаление, коагуляция и ангиогенез. Был показан активный вклад клеточных – тучные клетки, базофилы, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты – и гуморальных факторов – цитокины, факторы роста, растворимые молекулы адгезии, компоненты внеклеточного матрикса и матриксные металлопротеиназы – в развитии ХК. Однако, участвуя в патогенезе заболевания, ни один из них, по-видимому, не является специфическим для ХК [118]. Кроме того, некоторые из вышеупомянутых клеток и медиаторов связаны с показателями активности крапивницы, но до сих пор не используются в качестве биомаркеров заболевания [38, 157].

Колхир П. с соавторами (2017) нашли доказательства значительных различий между пациентами с ХК и здоровыми людьми по уровням в крови D-димера, С-реактивного белка (CRP), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), среднего объема тромбоцитов (MPV), фактора VIIa, фрагмента 1 + 2 протромбина (F1 + 2), TNF α , сульфатадегидроэпиандростерона и витамина D. Выявили существенную связь между активностью ХК и уровнями в крови или значениями D-димера, F1 + 2, CRP, интерлейкина 6 и MPV. Авторами продемонстрировано

снижение количества базофилов и высокий уровень IgG анти-FcεRI в подгруппе пациентов с ХК с положительным аутологичным кожным сывороточным тестом. В итоге были выделены 10 биомаркеров для диагностики ХК и определения ее активности [88].

Однако, исследование, выполненное Asero R, показало, что только у 50% пациентов с тяжелой ХК наблюдалось повышение D-димера в плазме. Отражает ли это существование различных эндотипов у пациентов с активацией коагуляционного каскада и без нее, еще предстоит установить [17].

Другими авторами выявлено, что маркеры воспаления (интерлейкина 6 и CRP) и фибринолиза (по определению D-димера) связаны друг с другом при ХК, что укладывается в представление о возможной перекрестной связи между воспалением и коагуляцией / фибринолизом [45, 61, 158].

Системное воспаление при ХК, связанное с увеличением сывороточного интерлейкина 6 и TNF α изучалось, в том числе при дислипидемиях. Статистически значимое увеличение сывороточного холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, IL-6, TNFα и снижение липопротеинов высокой плотности по сравнению с контрольной группой было обнаружено при ХК. Авторы делают вывод, что пациенты с ХК должны быть обследованы на предмет гиперлипидемии для более раннего выявления и начала лечения атеросклероза. [95, 145].

Согласно последним исследованиям, интерлейкин 6 участвует в патогенезе как крапивницы, так и тиреоидита Хашимото. Т-регуляторные лимфоциты (Tregs) с фенотипом CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ также участвуют в механизмах этих двух заболеваний. В обзоре Berghi NO et al. (2017) дал объяснение клинической и статистической связи между этими двумя заболеваниями с патофизиологической точки зрения. Аутоантитела к щитовидной железе часто выявляются у пациентов с ХК. Однако, поскольку клиническая значимость этих аутоантител для обследования и лечения пациентов с ХК не установлена, рутинное тестирование на аутоантитела щитовидной железы не рекомендуется [27]. Ранее рядом авторов подтверждена связь между повышенными уровнями общего IgE и

аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Значительная подгруппа пациентов ХК экспрессирует антитела IgE против тиреопероксидазы (ТРО). Эти аутоантитела могут вызывать «аутоаллергическую» активацию тучных клеток [14]. В 2017 году Колхир П. с соавторами изучал коморбидность хронической крапивницы и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и показал, что существует тесная связь между ХК и повышенными уровнями антитиреоидных аутоантител IgG. При одновременном исследовании антител класса IgG против тканей щитовидной железы было выявлено, что при ХК чаще повышены IgG к ТРО [88]. Согласно результатам Vaioomy SA (2018), у пациентов с ХК выше титр антинуклеарных (ANA) и антитиреоидных антител, повышен общий IgE, циркулирующие антитела к FcεR1a. Особенно выраженные изменения наблюдались у пациентов с положительным результатом кожного теста на аутологическую сыворотку (ASST). Выявление более высокого титра циркулирующих антител к FcεR1a у лиц с положительным ASST подтверждает их роль в патогенезе ХК [20]. Группой авторов ранее была проанализирована распространенность аутоиммунных сопутствующих заболеваний у пациентов с ХК и выявленными ANA. Группа ANA (+) пациентов с ХК характеризовалась более высокой распространенностью синдрома Шегрена, чаще диагностировались аутоиммунные заболевания щитовидной железы, более высокий уровень С-реактивного белка и более глубокая базопения, чем у пациентов с ANA (-) ХК. У большей части пациентов с ANA (+) регистрировалось отсутствие эффекта четырехкратного увеличения стандартных доз блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, в отличие от пациентов с ANA (-) ХК [96].

В исследовании, проведенном Frossi B et al. в 2016 году, была охарактеризована группа пациентов с хронической крапивницей, имеющих селективный дефицит иммуноглобулина А и сопутствующие аутоиммунные заболевания [56]. Эти данные указывают на хроническую аутоиммунную крапивницу у субъектов с дефицитом IgA и подтверждают, что различные аутоиммунные нарушения распространены среди пациентов с дефицитом IgA

[127]. В недавних исследованиях описана связь ХК с аутоиммунным атрофическим гастритом [122].

1.2.2 Хроническая индуцированная крапивница.

Универсальных методов диагностики индуцируемых крапивниц в настоящее время в РФ не существует [8, 97]. Наиболее часто пациенты рассказывают о влиянии пищи и стресса в качестве индукторов хронической крапивницы. Рост частоты стресс-индуцированных расстройств, употребление пищи с большим количеством консервантов и продуктов длительного хранения, возможно, также способствуют повышению встречаемости некоторых форм индуцированных крапивниц, что побудило к исследованию ряда возможных триггеров заболевания.

Стресс индуцированная крапивница

Ноцицептивные нейроны обладают возможностями молекулярного распознавания опасности, аналогичным иммунным клеткам, благодаря чему медиаторы периферической нервной системы, связываясь с рецепторами иммунной системы, образует интегрированный защитный механизм. Плотная сеть иннервации периферических тканей с высокой скоростью нейронной трансдукции и тесное взаимодействие клеток нервной и иммунной систем обеспечивают быструю локальную и системную нейрогенную модуляцию иммунитета. Периферические нейроны играют важную роль в иммунной дисфункции при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [40]. Тучные клетки кожи человека тесно связаны с сенсорными нервными окончаниями, которые высвобождают нейропептиды при стимуляции физическими или химическими раздражителями, а также при стрессе.

Большое внимание уделялось связи крапивницы с высокой распространенностью депрессии, тревоги, плохим качеством сна [23]. Исследование Tat T.S. подтвердило более высокие уровни депрессии и тревоги у лиц с хронической крапивницей [142]. Отмечалось негативное влияние крапивницы на качество жизни и работоспособность [149]. Другими авторами

Altinoz A.E. et al (2014) было показано, что пациенты с ХК реагировали чрезмерным гневом на большинство ситуаций, имели высокий уровень тревожного гнева и пассивно-агрессивные межличностные отношения [12]. В недавнем исследовании Schut C. et al. (2020) были представлены данные о связи активности заболевания и интенсивности стресса у пациентов с ХК [132].

При изучении экспрессии белка-переносчика серотонина в коже у пациентов с депрессией и тревогой было показано, что у пациентов с ХК экспрессия этого белка была выше по сравнению с контрольной группой [160]. У пациентов с ХК изучались NOD-подобные рецепторы врожденной иммунной системы, названные NLRP (NOD-like-receptor-protein), в частности, NLRP3 (NACHT-LRR-PYD-containing protein-3), ответственный за противоинфекционную защиту и развитие воспаления, в том числе аутоиммунного. Повышенная активация NLRP3-воспаления была обнаружена у пациентов с тяжелой депрессией и стрессом, что подтверждает связь между психологическими факторами и обострениями крапивницы в результате эмоционального стресса [80].

Продемонстрированы повышение уровня С-реактивного белка, интерлейкина 18 и значительное снижение базального уровня кортизола у пациентов с хронической крапивницей в связи с тяжестью заболевания и стрессом [146]. Показано, что базофилы пациентов с хронической крапивницей активируются АКТГ и его рилизинг-фактором [50].

Есть данные, что стресс, приводящий к высвобождению нейропептидов сенсорных нервов, может изменить поведение клеток Лангерганса в дерме и сместить иммунный ответ в сторону определенных популяций Т-хелперных клеток. В частности, CGRP (от англ. Calcitonin-gene-related-peptide), стимулирует клетки Th17 типа, способствуя усилению воспаления за счет рекрутирования Т-клеток и нейтрофилов [46, 40].

Нейропептиды, такие как CGRP (calcitonin gene-related peptide, пептид, родственник геному кальцитонина) и VIP (vasoactive intestinal peptide, вазоактивный кишечный пептид), могут активировать дендритные клетки в направлении

Th2-типа иммунного ответа и подавлять Th1-тип реагирования, стимулируя выработку определенных цитокинов, а также уменьшая или усиливая миграцию дендритных клеток в локальные лимфатические узлы [74, 109].

Еще в 2004 г. было показано, что высвобождение нейропептидов из чувствительных нейронов вызвано повышением концентрации цитозольного Ca^{2+} [72]. Кожные чувствительные нейроны экспрессируют Mas-рецепторы G-связанных белков (MRGPR) в дополнение к управляемым напряжением Ca-каналам, активация которых увеличивает концентрацию цитозольного Ca^{2+} , а значит MRGPR вовлечены в гистамин-независимые пути зуда. Их активация на тучных клетках вызывает сильный зуд, который впоследствии приводит к разрушению клеток кожи и прогрессированию воспалительного процесса в коже [149].

Кроме того, среди катионных каналов сенсорных нервных окончаний описаны каналы TRP (от англ. Transient-receptor-potential-channel), которые участвуют в высвобождении нейропептидов. При их открытии начинается приток Ca^{2+} , высвобождаются нейропептиды, такие как SP и CGRP, опосредуя нейрогенное воспаление. Дополнительно к высвобождению нейропептидов TRP-опосредованный приток Ca^{2+} в кожу может усиливать экспрессию генов провоспалительных цитокинов. Каналы TRPV1 были обнаружены и в мембранах клеток кожи, подкожной жировой клетчатки, функционирующих в качестве сенсора боли на химические раздражители, включая кератиноциты, тучные клетки, дендритные клетки, себоциты, дермальные кровеносные сосуды, волосяные фолликулы и потовые железы [139]. В эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц TRPV1-опосредованный приток Ca^{2+} вызывает вазодилатацию с помощью оксида азота (NO). Между тем, TRPA1 представляет собой неселективный канал Ca^{2+} , который реагирует на ощущение холода ($<17^{\circ}C$), в отличие от TRPV1. TRPA1 локализуется примерно в 60–75% клетках сенсорных C-волокон, которые также являются TRPV1-позитивными. Местное применение препарата cinnamaldehyde (коричного альдегида) как агониста TRPA1 в коже человека вызывает значительное усиление ощущения зуда, что позволяет

предположить центральную роль TRPA1 в механизме зуда [68]. В исследованиях изучалась роль TRPA1 в хроническом воспалении кожи. Считается, что через каналы TRP, особенно TRPA1, происходит передача сигналов провоспалительных цитокинов в коже к сенсорным нейронам [59].

Недавно Gino A Vena с соавторами было вновь предложено сфокусироваться на роли субстанции P в развитии хронической крапивницы [148]. SP участвует в активации и дегрануляции тучных клеток. В свою очередь, медиаторы тучных клеток гистамин и триптаза могут активировать сенсорные нейроны, поддерживая взаимодействие между тучными клетками и клетками сенсорных волокон при воспалении кожи. Согласно современным данным, биологическая активность SP может проявляться не только через Neurokinin-1 receptor (NK-1), но и через MRGPR, и вызывать активацию тучных клеток. Было обнаружено, что MRGPR активируется в коже пациентов с тяжелой хронической крапивницей [57]. Таким образом отмечено, что постоянные стрессовые ситуации и инфекционные процессы у пациентов, страдающих хронической крапивницей, могут вызывать дегрануляцию тучных клеток путем активации нескольких нейропептидов и антимикробных белков защиты хозяина, действующих через MRGPR [24].

Многие авторы подтверждают вовлечение SP в патогенез крапивницы, в связи со способностью SP вызывать зуд кожи и ангиоотек, дегрануляцию тучных клеток и базофилов и действовать как сенсibilизатор ТК, усиливая их чувствительность к различным триггерам [87]. В 2014 г исследования на пациентах с крапивницей показали, что концентрация SP в сыворотке крови значительно повышена и связана с тяжестью заболевания [108], а также увеличено базофилов, экспрессирующих рецептор к субстанции P [162]. Было показано, что SP вызывает дегрануляцию базофилов, полученных от пациентов с хронической крапивницей. Кроме того, SP может участвовать в реакциях неиммунологической гиперчувствительности и действовать как фактор, высвобождающий гистамин у пациентов с крапивницей.

Сигнальные молекулы, высвобождаемые из периферических сенсорных

нейронов, регулируют просвет мелких кровеносных сосудов, хемотаксис иммунных клеток, их созревание и активацию, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения нейроиммунных взаимодействий [40].

Крапивница, вызываемая физической нагрузкой

ХК возникает при повышении температуры тела при физической нагрузке, нахождении в душном помещении, горячей ванне, на фоне стресса и имеет характерные клинические проявления. Классифицированы четыре подтипа: ХК с поральной окклюзией; ХК с приобретенным генерализованным гипогидрозом; ХК с аллергией на пот; идиопатическая ХК [113].

Для понимания механизмов возникновения ХК исследователи изучали роль гиперчувствительности к антигенам аутологичного пота в патогенезе хронической ХК [29, 140]. В 2010 г. в экспериментальной работе обнаружено, что ацетилхолин дозозависимо индуцирует дегрануляцию, и выявлено нарушение экспрессии холинергических рецепторов мускарина 3 (CHRM3). CHRM3 не экспрессируется в области ангидроза, но его экспрессия в небольшой степени сохраняется в гипогидротической области. В результате гистологического анализа обнаружен инфильтрат CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток вокруг желез внутренней секреции в ангидротической области. Авторы предположили, что в гипогидротической области кожи во время физической нагрузки происходит высвобождение ацетилхолина, который не улавливается рецепторами потовых желез полностью (как при нормальном потоотделении) и воздействует на соседние тучные клетки, которые могут высвобождать гистамин в ответ на ацетилхолин, поскольку тучные клетки в гипогидротической области экспрессируют CHRM3 [128].

Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями, является специфической опасной для жизни реакцией, которая очень непредсказуемо происходит у восприимчивых людей с ХК [64, 153]. Проведена дифференциальная диагностика у лиц с дерматологическими и системными симптомами, вызванными физической нагрузкой, в частности между такими состояниями как ХК и анафилаксия, вызванная физической нагрузкой. В обоих

случаях причиной возникновения симптомов была дегрануляция тучных клеток с выделением вазоактивных веществ. Индуцированные физической нагрузкой анафилаксию и ХК дифференцировали на основе морфологии крапивницы, воспроизводимости, прогрессирования анафилаксии и реакции на пассивное согревание. Диагноз ставили после тщательного анамнеза и изучения морфологии поражений. Лечение острых эпизодов анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, включало прекращение физической нагрузки, назначение адреналина и блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов. Дальнейшая тактика требовала изменения или воздержания от физических упражнений, предотвращения сопутствующих факторов и профилактического использования таких лекарств, как антигистаминные препараты и стабилизаторы тучных клеток [71].

Описаны случаи пищевой анафилаксии и крапивницы, вызванной постпрандиальной физической нагрузкой. В обзоре 2013 года Kim ChW с соавторами [86] представлено определение, этиология и патогенетические механизмы, лежащие в основе этого заболевания. Сообщалось про ряд пищевых продуктов, включая пшеницу, яйца, курицу, креветок, моллюсков, орехи, фрукты и овощи, способных вызвать данную патологию. Физические упражнения после приема пищи стимулировали высвобождение медиаторов из IgE-зависимых тучных клеток, что приводило к крапивнице и анафилаксии при превышении определенного порога физической нагрузки. Более того, высокая интенсивность физических упражнений чаще провоцировала приступ, чем низкая интенсивность и частота физической нагрузки. Такие факторы как психический и физический стрессы, недостаточный сон, усталость, сухой воздух, насморк, низкая температура и влажная погода, усиливают анафилаксию. По некоторым данным, интенсивные и продолжительные упражнения способствовали превращению лимфоцитов Th1 в лимфоциты Th2 с увеличением продукции Th2-цитокинов. Однако точный патогенез, лежащий в основе анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, неизвестен. Было высказано предположение, что физические упражнения снижают порог дегрануляции тучных клеток. Другое исследование показало, что физические упражнения нарушают пищеварение и употребление

пищи с большим количеством аллергенов приводит к увеличению концентрации аллергенных белков в крови и к IgE-опосредованной сенсibilизации тучных клеток. Последующее употребление аллергенной пищи приводило к дегрануляции тучных клеток, высвобождению гистамина, развитию крапивницы, ангионевротического отека, снижению артериального давления и обмороку [86].

Существуют некоторые состояния, которые модулируют возникновение анафилаксии в качестве сопутствующих или потенцирующих факторов, действие которых приводит к запуску анафилаксии при незначительных дозах аллергена. Чаще всего описываемыми факторами анафилаксии оказываются физические упражнения, употребление алкоголя, некоторые продукты питания, совместный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и сопутствующие инфекционные заболевания [167].

При обследовании пациентов с хронической крапивницей, связанной с физической нагрузкой, авторы другого исследования наблюдали различные клинические симптомы [93]. У одних их пациентов развивался только периорбитальный ангионевротический отек; у других крапивница, бронхоспазм и гипотония; у третьих — ХК. Пациенты только с кожными или подкожными проявлениями имели нормальный уровень гистамина в плазме. Уровни компонентов комплемента (С3, С4) оставались нормальными при всех формах крапивницы. Повышенный уровень гистамина в плазме обнаруживали только тогда, когда одновременно возникали системные симптомы, такие как гипотония [93].

В другом исследовании у части пациентов с ХК и анафилаксией были выявлены признаки активации альтернативного пути комплемента, в то время как у других пациентов наблюдалась форма, которая вначале представляла собой ХК и затем прогрессировала до ангионевротического отека и сосудистого коллапса. Уровень гистамина в плазме был повышен во время анафилаксии, но никаких признаков активации комплемента обнаружено не было [142].

В исследовании [110] авторы представили физические проявления двух похожих состояний. Первое — холинергическая крапивница, вызванная

повышенной температурой тела. Второе — анафилаксия, вызванная физическими упражнениями. Анафилаксия может быть результатом воздействия определенного триггера (пища, лекарства или укус насекомого) или вызванной физической нагрузкой. Холинергическую крапивницу вызывают физические упражнения, повышение температуры тела, сильные эмоции, прием горячей или острой пищи, а также принятие душа с горячей водой. Заболевание характеризуется генерализованным покраснением кожи, крапивницей (волдырь 2–4 мм, окруженный эритемой) и зудом. Многие пациенты отмечают покалывание, зуд или жжение кожи перед появлением волдырей. По мере развития реакции макулы могут объединяться, образуя большие области эритемы, которые становится все труднее распознать как крапивницу. Поражения появляются в любом месте на теле, но обычно они начинаются на туловище и шее и распространяются дистально, затрагивая лицо и конечности. В редких случаях прогрессирование крапивницы включает такие системные симптомы, как гипотензия, ангионевротический отек и бронхоспазм. Крапивница проявляется примерно через 6 мин после начала физической нагрузки. Симптомы нарастают в течение 12–25 минут и связаны с повышенным уровнем гистамина в сыворотке крови во время приступа. Была описана группа пациентов с аллергией I типа на собственный пот. Двадцать пациентов прошли аутологическое тестирование пота и продемонстрировали немедленную кожную реакцию. Подгруппа пациентов с симптомами, свидетельствующими о ХК, имела аллергическую крапивницу, которая проявлялась только при потении. Крапивница и анафилаксия, вызванные физическими упражнениями, начинались в течение 45 мин после начала упражнений. Основные симптомы, помимо крапивницы, включали бронхоспазм, ларингоспазм и / или сосудистый коллапс. Другими симптомами были внезапная усталость, ощущение жара, приливы крови, внезапный зуд, желудочно-кишечные расстройства, сдавливание горла, изменения голоса и проблемы с дыханием. В отличие от ХК размер волдыря достигал 10–15 мм. При отсутствии контроля крапивница, бронхоспазм и отек дыхательных путей прогрессировали до сосудистого коллапса. Описанные симптомы были обусловлены внезапным

высвобождением медиаторов из базофилов и тучных клеток, что подтверждалось повышением уровня триптазы в сыворотке крови. У пациентов со временем было отмечено развитие толерантности к физической нагрузке (уменьшение частоты приступов). Объяснение состоит в том, что со временем физические упражнения приводят к уменьшению воспалительного ответа лейкоцитов и снижению высвобождения провоспалительных цитокинов, а также к снижению регуляции экспрессии Toll-подобных рецепторов TLR4 на поверхности иммунных клеток. Именно эти механизмы снижали системный иммунный ответ на физические упражнения [110].

В другой работе при анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, возникали анафилактические симптомы (кожные, респираторные, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистые) после физической активности. Примерно в трети случаев идентифицировали кофакторы, такие как употребление пищевых продуктов, температура (теплая или холодная) и лекарственные средства (особенно нестероидные противовоспалительные препараты). Были постулированы некоторые патофизиологические механизмы, такие как увеличение/изменение проницаемости слизистой желудочно-кишечного тракта, изменение уровня тканевой трансглутаминазы, способствующей перекрестному связыванию IgE, повышенная продукция цитокинов, перераспределение крови во время физических упражнений, приводящее к измененной дегрануляции тучных клеток, изменения в кислотно-щелочном балансе и сенсibilизация к омега-5-глиадину пшеницы (O5G) [117]. В 2020 г. были представлены исследования аллергии на O5G. У части пациентов, имеющих диагноз «идиопатическая крапивница и анафилаксия», была диагностирована сенсibilизация к O5G. Физические упражнения оказались наиболее распространенным кофактором в обеих группах, за ними следовали алкоголь и нестероидные противовоспалительные препараты [94].

В последнем исследовании Bartra J [25] было показано, что примерно от 25% до 50% пищевых аллергических реакций у взрослых сопровождаются анафилаксией. Тяжесть реакции непредсказуема – от крапивницы до

анафилактического шока – даже на одинаковое воздействие (как дозы, так и аллергена). В обзоре Casas-Saucedo R. et al. в 2022 году наиболее часто встречающимся триггером анафилаксии было сочетание нескольких пищевых продуктов растительного происхождения, за которыми следовали персики и орехи. Действительно, в реакциях, вызванных растительной пищей, присутствие кофактора наблюдалось чаще, чем в других группах продуктов питания. С другой стороны, кофакторы не присутствовали в реакциях, связанных с персиками и орехами. Физические упражнения были наиболее частым кофактором во всех группах [33, 123, 165].

В ряде научных работ были использованы молекулярные биологические маркеры. Так, некоторые исследователи сообщали о связи между тяжестью ЖК и сенсibilизацией к Ara 2 для арахиса [22], Jug r 1/Jug r 4 для грецкого ореха [21] или Cor a 9/Cor a 14 для фундука [103] и описывали более высокий риск развития генерализованной крапивницы при наличии подобной сенсibilизации с вероятностью 95%.

Крапивница, индуцируемая неиммунологической гиперчувствительностью.

Существует взаимосвязь хронической крапивницы и воздействия низкомолекулярных соединений, которые могут соединяться с рецептором X2, связанным с G-белком на мембране тучных клеток, и снижать порог для других факторов, чтобы полностью активировать тучные клетки для высвобождения медиаторов. Небольшой размер этих молекул делает невозможным непосредственное связывание их с комплексом IgE/FcεRI, и нет никаких доказательств того, что они действуют как гаптены. Тем не менее, описано повышение проницаемости слизистой стенки кишечника под влиянием ряда низкомолекулярных соединений, а также эффективность диеты с их низким содержанием [24].

Синдром непереносимости гистамина.

Нередко появление или рецидив симптомов ЖК пациенты связывают с погрешностью в диете. Одна из причин этого явления - избыточное поступление гистамина с пищей и недостаточное его разрушение в пищеварительном тракте.

Гистамин — это биогенный амин, полученный в результате декарбоксилирования аминокислоты гистидина. Эндогенно синтезируемый гистамин хранится в основном в тучных клетках и базофилах и является одним из важнейших медиаторов аллергических и неаллергических клинических реакций. Основным путем разрушения гистамина является дезаминирование с помощью фермента диаминооксидазы (ДАО). Менее физиологически значимым является метилирование или ацетилирование гистамина соответствующими метил- и ацетилтрансферазами. Проглоченный гистамин также должен метаболизироваться посредством этих же путей разложения. ДАО, являясь основным ферментом, необходимым для деградации поступившего с едой гистамина, синтезируется апикальными энтероцитами, располагающимися в ворсинах кишечника [154].

Считается, что непереносимость гистамина вызвана непропорционально большим его количеством в организме [90]. Обычное потребление небольших количеств биогенных аминов не влияет на общее самочувствие. Гистамин содержат много продуктов питания, его концентрация повышается в зависимости от времени хранения и обработки [48]. Также определенные продукты питания, пищевые добавки, консерванты и лекарства могут вызывать высвобождение гистамина или ингибировать ферменты, необходимые для метаболизма гистамина [51]. Если пища содержит большое количество биогенных аминов и / или их разложение ингибируется или нарушается, гистамин накапливается в организме [120].

В 2013 году, в обзорной статье S. Smolinska et al. разобрали иммунорегуляторное влияние гистамина в кишечнике и обсудили в том числе не только непереносимость гистамина, истинную пищевую аллергию, но и влияние микробиоты, т.к. были описаны бактерии, синтезирующие гистамин [136].

В 2013 году Mušič E. с соавторами представили исследование на 316 взрослых пациентах, и доказали, что определение активности ДАО в сыворотке крови является полезным инструментом для диагностики непереносимости гистамина. После соблюдения диеты без гистамина большинство симптомов исчезло, а активность ДАО в сыворотке крови значительно увеличилась [112]. Однако, в исследовании 2016 г. Wagner, N. et al. [152] с участием 56 пациентов, уровень ДАО был стабильным до и после безгистаминовой диеты, что противоречило результатам Mušič E. [112]. Авторами отмечена лишь тенденция к уменьшению активности ДАО после проведения диеты, что расценено как нормализация изначально повышенной активности из-за высокого уровня гистамина.

Другие исследователи оценивали концентрацию ДАО методом ИФА у пациентов с ХК и продемонстрировали обострение крапивницы у пациентов с низкими уровнями ДАО после употребления в пищу рыбы [42]. В том же 2016, свои результаты представили Manzotti G et al. Активность диаминооксидазы определялась методом радиоэкстракции. Средняя активность ДАО у пациентов с непереносимостью гистамина была значительно ниже, чем обнаруженная в группе здоровых доноров крови. Для диагностики непереносимости гистамина в качестве порогового значения предложена активность ДАО в сыворотке <10 Ед/мл. Пациенты получали диаминооксидазу и сообщали о купировании симптомов, связанных с пищевой непереносимостью. Авторы сделали вывод, что у пациентов с симптомами, вызванными приемом пищи богатой гистамином измерение активности диаминооксидазы в сыворотке может помочь выявить субъектов, которым может помочь диета с ограничением гистамина и/или добавление диаминооксидазы [100]. В 2018 году, в исследовании Jee Hee Son с соавторами измерялись уровни гистамина в плазме и активность диаминооксидазы до и после диеты без гистамина. Уровень гистамина в плазме после завершения диеты показал значительное снижение по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,010$). Однако активность ДАО не изменилась [138]. В том же году, в другом исследовании [116] было выявлено снижение активности ДАО, которое

коррелировало с повышенным уровнем гистамина в подгруппе лиц с подозрением на непереносимость гистамина. В работе Joanna Kasik et al. (2018) полученные данные свидетельствовали о том, что снижение ДАО в сыворотке ответственно за симптомы непереносимости гистамина [76].

В 2019 году были представлены результаты исследования Sonja Lackner с соавторами: при наблюдении за 101 пациентом продемонстрировано, что диета с пониженным содержанием гистамина не только улучшает симптомы, но и вызывает повышение значений ДАО в сыворотке, которые зависели от степени соблюдения диеты [92].

В следующем исследовании было показано, что диета с пониженным содержанием гистамина улучшает симптомы и потенциально повышает уровень ДАО в сыворотке примерно через 2 месяца. В зависимости от соблюдения диеты с пониженным содержанием гистамина улучшение симптомов, связанных с непереносимостью гистамина, было продемонстрировано почти у 80% пациентов [130].

При обзоре литературы в исследованиях авторов Refaat, M. M. et al. (2019) и Aneta Wagner et al. (2019), предложено оценивать концентрацию фермента ДАО в сыворотке в качестве диагностического маркера аллергии. Refaat, M. M. et al. (2019) показал, что концентрация ДАО была выше у болеющих респираторными аллергическими заболеваниями, чем в контрольной группе. Между тяжестью заболевания и уровнем ДАО наблюдалась положительная корреляция [121]. В то же время, исследование Aneta Wagner et al. (2019) свидетельствовало, что пациенты с аллергией характеризовались значительно более низкой активностью ДАО и более высоким содержанием гистамина по сравнению со здоровыми субъектами и имели симптомы непереносимости гистамина [151].

Thomas Boehm с соавторами в 2017 году предложил методику для надежного и точного количественного определения активности ДАО человека в различных биологических жидкостях, как биомаркера при различных заболеваниях, в том числе ХК [30]. В том же году опубликовано немецкое руководство по лечению реакций на гистамин Imke Reese с группой авторов:

Руководство Немецкого общества аллергологии и клинической иммунологии (DGAKI), Немецкого общества детской аллергологии и экологической медицины (GPA), Немецкой ассоциации аллергологов (AeDA) и Швейцарского общества аллергологии и иммунологии (SGAI) [120]. Авторы заявляют, что наиболее частый тип непереносимости — это непереносимость пищевых биогенных аминов (50%). Пациенты сообщали об улучшении состояния кожи и желудочно-кишечного тракта при соблюдении диеты с низким содержанием биогенных аминов. В руководстве отмечена важность дифференциальной диагностики непереносимости гистамина и других неиммуопосредованных реакций, идиопатических реакций, органических заболеваний, побочных эффектов лекарств и психосоматических реакций.

В 2020 году Dóra Solymosi с соавторами представила результаты своего исследования, согласно которым непереносимость гистамина играла значительную роль в реакциях на пищу [137].

При клиническом ведении пациентов рекомендуется соблюдение диеты с низким содержанием гистамина, при этом нет единого мнения о списке продуктов, которые следует исключить [73]. В различных клинических исследованиях показана эффективность диеты и улучшение качества жизни пациентов с симптомами непереносимости гистамина. Пероральные добавки с экзогенным ферментом ДАО используются для увеличения способности расщеплять гистамин из пищи. В нескольких работах показана клиническая эффективность такого профилактического лечения [90, 156].

В настоящее время существуют сложности в диагностике, единичные лаборатории предлагают определения активности ДАО.

Неоднозначность результатов, полученных разными авторами, требует проведения дополнительных исследований для определения, как концентрации, так и активности ДАО для увеличения доказательной базы использования этого биомаркера при непереносимости гистамина.

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные свидетельствуют о многообразии патогенетических механизмов развития ЖК. В

настоящее время рекомендуемые способы лечения ХК связаны с применением иммуносупрессивной, анти-IgE терапии или блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Общая цель всех существующих методов лечения — помочь пациентам избавиться от симптомов ХК до тех пор, пока не наступит спонтанная ремиссия. К сожалению, не все пациенты оказываются восприимчивыми к блокаторам H1-гистаминовых рецепторов, в том числе и потому, что гистамин не является единственным причинным фактором. Анти-IgE терапия омализумабом имеет ограничения из-за его высокой стоимости. Иммуносупрессивная терапия с применением глюкокортикостероидов и циклоспорина имеет низкий профиль безопасности. Уточнение патогенетических механизмов должно привести к формированию новых патофизиологических подтипов ХК, разработке новых биомаркеров воспаления при ХК и назначению на их основе альтернативной патогенетической терапии для различных групп пациентов.

1.3 Лабораторная диагностика хронической крапивницы согласно современным клиническим рекомендациям [8, 167].

В настоящее время авторы клинических рекомендаций (РААКИ) и Рекомендации ЕААСI 2022 года по крапивнице не обязывают проводить скрининговое лабораторное обследование пациентов с хронической крапивницей для выявления причин заболевания. Рекомендуется ограниченный спектр обязательного лабораторного обследования. Так, согласно Федеральным клиническим рекомендациям 2023 года, в обязательное лабораторное обследование включен клинический анализ крови, СОЭ, СРБ. Согласно рекомендациям ЕААСI от 2022 года, спектр обязательных лабораторных исследований расширен за счет определения IgG к ТПО и общего IgE.

Расширенная диагностическая программа назначается после тщательного сбора анамнеза (возможно использование анкетирования, как перед амбулаторным приемом, так и на самом приеме врача) и определяется клинической ситуацией, что отражено в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемые обследования у пациентов с хронической крапивницей.

Федеральные клинические рекомендации, 2023 г.	Рекомендации ЕААСI, 2022г.
Исследования для исключения инфекционных заболеваний (<i>helicobacter pylori</i>) и паразитарной инвазии.	Исследования для исключения инфекционных заболеваний (<i>helicobacter pylori</i>).
Тест с аутологичной сывороткой.	Тест активации базофилов.
Исследование гормонов щитовидной железы и антител к структурам щитовидной железы, антинуклеарные антитела.	Исследование гормонов щитовидной железы, антител к структурам щитовидной железы и аутоантител.
Тесты для исключения аллергии, физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные.	Тесты для исключения аллергии, кожные тесты и/или элиминация аллергена (например, соблюдение диеты).
Исследование триптазы.	Исследование триптазы.
Биопсия пораженной кожи.	Биопсия пораженной кожи.
D-димер.	
C3/C4-компоненты комплемента.	
Белковые фракции.	

В рекомендациях 2022 года по тактике ведения пациентов с ХК (Т. Zuberbier и др.) значительная часть посвящена влиянию стресса и характера пищи на течение ХК. Одна треть пациентов с ХК отмечала стресс как усугубляющий фактор своего заболевания. В связи с этим авторы рекомендаций 2022 г. советуют, собирая анамнез, выяснять влияние стресса на течение ХК. Авторы указывают, что последствиями ХК могут быть психические расстройства, депрессия и тревога, сексуальная дисфункция и нарушения сна. Хотя механизмы стресс индуцированного обострения недостаточно изучены, некоторые исследователи указывают на то, что активность заболевания у пациентов с ХК может быть связана со стрессом [167]. Показано, что существует необходимость в дальнейших исследованиях для определения степени распространенности обострения ХК при стрессе и лежащие в его основе механизмы. В настоящее

время лабораторные исследования, отражающие влияние стресса на патогенез ХК отсутствуют.

Отдельное внимание уделено реакции пациентов с ХК на пищу. Известно, что IgE-опосредованная пищевая аллергия крайне редко являлась основной причиной ХК [75]. При выявлении сенсibilизации к пищевым аллергенам их необходимо немедленно исключать из рациона. У пациентов с ХК наблюдались, предположительно, реакции неиммунологической гиперчувствительности на пищевые ингредиенты. Однако диеты с низким содержанием гистамина не являлись причинно значимыми в хорошо спланированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [134]. При использовании диеты обычно необходимо придерживаться ограничений в питании в течение как минимум 2–3 недель, прежде чем будут наблюдаться положительные эффекты. Этот вид лечения требует сотрудничества пациента и врача. Успешность диетических рекомендаций может значительно зависеть от региональных различий в еде и пищевых привычек в разных странах. Из этого следует необходимость дополнительных исследований, в том числе определения биомаркера гиперчувствительности диаминоксидазы [167].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что литературные данные, касающиеся исследования таких лабораторных показателей как диаминоксидаза, гистамин, субстанция Р, противоречивы и фрагментарны. Полиэтиологический характер ХК, до конца не ясный патогенез оставляют множество вопросов в отношении диагностики и прогнозирования течения ХК. Определение диаминоксидазы, гистамина, субстанции Р, которые отражают патогенез некоторых форм хронической крапивницы, представляется чрезвычайно актуальным. Установление клинической значимости этих показателей при различных формах крапивницы позволит предложить их в качестве лабораторных биомаркеров для диагностики и/или оценки тяжести этого сложного многофакторного заболевания.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое и лабораторное обследование пациентов, страдающих хронической крапивницей, осуществляли на базе ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России. Лабораторные иммунологические исследования проводили в лаборатории клинической иммунологии отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

От испытуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании. Это исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

В диссертационное исследование включено 165 взрослых людей, от 18 до 68 лет, 76 женщин, 89 мужчин, 97 из них страдали хронической крапивницей. Группу сравнения составили 68 условно здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, не имевших клинических проявлений крапивницы, не страдающих сопутствующей аллергической патологией, вне обострения хронических заболеваний.

Пациенты обращались за амбулаторной помощью в поликлинику ВЦЭРМ с 2018 по 2022 год. Собран анамнез жизни и анамнез заболевания пациентов с ХК. Критериями включения пациентов в исследование было наличие рецидивирующего течения крапивницы и/или ангиоотеков на протяжении 6-ти и более недель. Диагноз крапивницы основывали на обнаружении уртикарных высыпаний и ангиоотеков в соответствии с действующими на этот период федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы 2018 г. и с использованием материалов согласительного документа EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 г.; T. Zuberbier, W. Aber, R. Asero et al., 2018 г. [10, 184]. Критерием исключения пациентов из группы обследованных было наличие тяжелых иммунодефицитных состояний в анамнезе.

Из 97 пациентов, у 70 (72%) было обострение ХК, у 27 (28%) рецидив крапивницы к моменту обращения был купирован. У 50 (52%) пациентов, помимо

уртикарных высыпаний, ХК сопровождалась ангиоотечком. Все пациенты принимали неседативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (АГП) согласно федеральным рекомендациям. 28 пациентам для купирования симптомов ХК потребовалось проведение короткого курса системных ГКС, 5 пациентам к терапии подключены антилейкотриеновые препараты, у 4 пациентов была применена терапия второй линии, а именно повышение дозировки АГП в 4 раза. Все пациенты были коморбидны, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были болезни пищеварительной системы, у 81 (84%), 55 (57%) страдали аллергическим ринитом, 38 (39%) пациентов в анамнезе имели урологические и гинекологические заболевания, 14 (14%) страдали аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Из 97 пациентов, страдающих ХК, 34 (35%) имели отягощенную по аллергической патологии наследственность. У 43 (44%) пациентов анамнестически отмечалась лекарственная непереносимость, 26 (27%) пациентов триггером ХК назвали стресс, 47 (48%) пациентов страдали пищевой непереносимостью.

2.1 Демографические данные.

Основные демографические характеристики 165 участников, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Демографические данные, Mean±SD

	Группа пациентов, страдающих ХК, N=97	Группа сравнения, N=68	p
Возраст (лет)	41,10 ± 12,52	38,59 ± 8,96	P >0,05
Мужчины	45 (46,4%)	44 (64,7%)	P >0,05
Женщины	52 (53,6%)	24 (35,3%)	P >0,05

При сопоставлении по возрасту групп сравнения и пациентов, страдающих ХК, по непараметрическому критерию Манна-Уитни статистически значимых различий выявлено не было: $p = 0.16$ ($p > 0,05$). По критерию Фишера различия в распределении по полу в группах сравнения и у пациентов с ХК не выявлено: $p = 0.38$ ($p > 0,05$).

2.2. Лабораторные методы исследования.

Исследования выполнены в отделе лабораторной диагностики, который участвует в отечественных и зарубежных программах контроля качества. Сопоставляли показатели в группе сравнения и группе пациентов, страдающих хронической крапивницей.

Всем включенным в исследование (n=165) выполняли клинический анализ крови с подсчетом абсолютного количества лейкоцитов и их популяций, включая эозинофилы и базофилы, оценивали концентрацию в сыворотке крови гистамина, диаминооксидазы (ДАО), субстанции Р (SP). Пациентам, страдающим ХК (n=97), определяли общий иммуноглобулин класса Е (общий IgE), эозинофильный катионный белок (ЭКБ), С-реактивный белок (СРБ). Преаналитическому этапу было уделено большое внимание, взятие крови осуществляли натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакутейнеры, что определило корректность получения материала.

Клинический анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе DxH 800 (Beckman Coulter, США) с использованием образцов цельной крови, забранной в вакутейнеры с K₂ЭДТА. Реактивы имели регистрационные удостоверения Минздрава России. Референтные интервалы клинического анализа крови многократно апробированы в группе условно здоровых лиц в лаборатории ВЦЭРМ.

В качестве биомаркеров системного воспалительного процесса были использованы расчетные показатели соотношения нейтрофилов (NLR), тромбоцитов (PLR), базофилов (BLR), эозинофилов (ELR) к лимфоцитам. Расчетные показатели вычисляли делением абсолютного числа нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тромбоцитов на абсолютное число лимфоцитов из клинического анализа крови.

Для определения концентрации СРБ, эозинофильного катионного белка, общего IgE в качестве биологического материала использовали сыворотку крови, забранную в вакутейнеры с активатором свертывания. Методом центрифугирования при 3000 об/мин в течение 10 минут отделяли сыворотку от

клеточных элементов.

Концентрацию СРБ определяли на биохимическом анализаторе UniCel DxС 600 (Beckman Coulter, США), определение концентрации общего IgE и эозинофильного катионного белка осуществляли иммунохемилюминисцентным методом (IMMULITE 2000, SIEMENS, Германия). Реактивы имели регистрационные удостоверения Минздрава России.

Перечень исследуемых показателей с референтными значениями представлен в таблице 3.

Таблица 3. Референтные значения концентрации общего иммуноглобулинов Е, эозинофильно-катионного белка, С-реактивного белка в сыворотке крови согласно данным производителя реактивов.

Показатель	Референтный интервал
Эозинофильно-катионный белок, нг/мл	0-24
Общий иммуноглобулин Е, МЕ/мл	<87
С-реактивный белок, мг/л	<6,0

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХК (n=27) проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Infinite F50 Тесап, Австрия). Для определения содержания интерлейкина 4 использовали набор реактивов «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, Россия), интерлейкина 6 - «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, Россия), имеющих регистрационные удостоверения Минздрава России. Чувствительность набора для измерения интерлейкина 4 составляет 0,4 пг/мл, для интерлейкина 6 – 0,5 пг/мл. Сыворотку крови получали аналогично по вышеописанной методике. Перечень исследуемых показателей с референтными значениями представлен в таблице 4.

Таблица 4. Референтные значения концентрации интерлейкина 4 и интерлейкина 6 в сыворотке крови согласно данным производителя реактивов.

Показатель	Референтные значения
Интерлейкин 4, пг/мл	0-4
Интерлейкин 6, пг/мл	0-10

Методом проточной цитометрии (Navios, Beckman Coulter, США) с использованием набора Allergenicity kit (Beckman Coulter, США) оценивали спонтанную активацию базофилов и относительное количество Т-лимфоцитов 2-го типа в образцах цельной крови пациентов с ЖК (n=26), забранной в вакутейнеры с гепарином лития. Реактивы имели регистрационные удостоверения Минздрава России.

Перечень исследуемых показателей и референтные значения представлены в таблице 5.

Таблица 5. Референтные значения относительного количества Т-лимфоцитов 2 и спонтанной активации базофилов.

Показатель	Референтные значения
Т-лимфоциты 2, %	0,1-1,5
Спонтанная активация базофилов, %	0,0 - 4,0

Референтные значения были установлены в лаборатории клинической иммунологии ВЦЭРМ [3].

Определение концентрации гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа (Infinite F50 Тесап, Австрия). Сыворотку крови получали центрифугированием аналогично вышеописанной методике, образцы сыворотки хранились в пробирках типа Эппендорф при -80°C. Перед исследованием все компоненты набора и образцы сыворотки находились при комнатной температуре 22°C. Все анализы были

измерены в соответствии с инструкцией производителя.

Определение концентрации гистамина выполняли с использованием тест-системы SEA927Ge (Cloud-Clone Corp., США), субстанции P - с использованием тест-системы SEA393Hu (Cloud-Clone Corp., США), диаминооксидазы - с использованием тест-системы SEA656Hu (Cloud-Clone Corp., США). Известно, что реактивы Cloud-Clone были тестированы с использованием трехуровневой системой контроля качества, включая контроль качества сырья, промежуточный контроль и контроль качества конечного продукта (Cloud-clone.com). Реактивы сертифицированы для научных исследований. Чувствительность набора для измерения гистамина составляет 0,52 нг/мл, для ДАО – 0,124 нг/мл, для субстанции P – 5,42 пг/мл.

При проведении иммуноферментного анализа использовали конкурентный метод. Моноклональные антитела, специфичные к гистамину, ДАО или SP в зависимости от использованной тест-системы были предварительно внесены в лунки микропланшета. Реакцию конкурентного ингибирования проводили между исследуемым веществом, меченым биотином, и немеченым исследуемым веществом (стандарты и образцы сывороток). После инкубации несвязанный конъюгат отмывали. Затем авидин, конъюгированный с пероксидазой хрена, добавляли в каждую лунку микропланшета и инкубировали. Количество связанного конъюгата было обратно пропорционально концентрации исследуемого вещества. После добавления раствора хромоген-субстратной смеси интенсивность окраски была обратно пропорциональна концентрации исследуемого вещества в образце. Реакцию фермент-субстрат останавливали с помощью раствора серной кислоты, изменение цвета измеряли спектрофотометрически при длине волны 450 ± 10 нм. Затем определяли концентрацию ДАО, гистамина или SP в образцах путем сравнения образцов со стандартной кривой.

Для исследуемых показателей гистамина, ДАО, SP в инструкциях фирмы-производителя не были указаны референтные интервалы, сравнение значений проводили в группах обследованных лиц.

Был рассчитан индекс регуляции гистамина – отношение концентрации гистамина к концентрации диаминооксидазы в периферической крови.

2.4 Статистический анализ.

Статистическую обработку результатов проводили, используя следующие программы: RStudio для операционной системы Windows, с помощью языка программирования R, который разработан для статистической обработки и анализа данных; программу Microsoft Excel 2016 для Windows; Statistica 12.0 (StatSoft, США), STATA 18 (StataCorp LLC, Колледж-Стейшн, Техас, США).

Для представления результатов в случае нормального распределения значений использовали среднее арифметическое \pm SD. В случае распределений, отличающихся от нормального, результаты представляли в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей.

Для анализа были использованы непараметрические статистические критерии. Для проверки равенства дисперсий двух выборок применяли критерий Фишера. Для оценки различий между двумя выборками использовали U-критерий Манна-Уитни. Частотный анализ проводили с использованием четырехпольных таблиц сопряженности на основании критерия χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, для более точной оценки силы корреляционной связи использовали таблицу Чеддока (табл.6):

Таблица 6. Шкала Чеддока для качественной оценки показателей тесноты связи.

Абсолютные значения r_{xy}	Теснота (сила) корреляционной связи
Менее 0,3	Слабая
От 0,3 до 0,5	Умеренная
От 0,5 до 0,7	Заметная
От 0,7 до 0,9	Высокая
Более 0,9	Весьма высокая

Для определения порогового значения (cut-off point) применяли ROC-анализ (построение Receiver Operator Characteristic curve). Диагностическую эффективность показателя оценивали путем определения площади под ROC кривой (AUC или Area Under Curve).

Статистически значимыми различия сравниваемых показателей считали при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика группы сравнения.

Группу сравнения составили 68 условно здоровых лиц, что было доказано как анамнестически, так и по лабораторным данным. Группа была сопоставима по полу и возрасту с основной группой (табл.8). Как видно в таблице 7, группа сравнения представлена 44 мужчинами и 24 женщинами. Средний возраст в годах не имел статистически значимых различий.

Таблица 7. Характеристика группы сравнения по полу и возрасту, Mean±SD

Показатели	Группа сравнения (n=68)		Статистическая значимость
	Мужчины (n=44) 64,7%	Женщины (n=24) 35,3%	
Пол, %	Мужчины (n=44) 64,7%	Женщины (n=24) 35,3%	
Возраст, в годах	39,2 ± 9,4	37,4 ± 8,2	p>0,05
Возраст, в годах	38,6 ± 8,9		

Все включенные в группу сравнения прошли диспансеризацию, в ходе которой было проведено физикальное и лабораторное обследование с выполнением клинического анализ крови, общего анализа мочи, определения концентрации глюкозы и холестерина. Критериями исключения были наличие аллергических заболеваний, включая крапивницу, тяжелых иммунодефицитных состояний в анамнезе, заболеваний с поражением кожных покровов, а также отягощенной по аллергической патологии наследственности. Оценивалось наличие сопутствующей патологии, 10 человек из группы сравнения имели заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), одна страдала АИТ. Были исключены из исследования лица с обострением хронических заболеваний. Таким образом, была сформирована группа сравнения, в которой впервые были оценены одновременно показатели диаминооксидазы, субстанции Р и гистамина (n=68).

В таблице 8 указаны стандартные референтные значения показателей клинического анализа крови, а также средние значения этих параметров в группе сравнения.

Таблица 8. Показатели клинического анализа крови группы сравнения, Mean±SD

Показатель	Референтный интервал	Группа сравнения (n=68)
Эритроциты, $10^{12}/л$	М – 4,0 – 5,5	4,96 ± 0,29
	Ж – 3,9 – 4,7	4,32 ± 0,31
Гемоглобин, г/л	М – 130-170	153,48 ± 7,43
	Ж – 120 - 145	130,88 ± 10,40
Тромбоциты, $10^9/л$	180 - 320	238,6 ± 49,6
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0 - 9,0	6,31 ± 1,48
Нейтрофилы (абс.), $10^9/л$	2,0 - 5,5	3,61 ± 1,24
Лимфоциты (абс.), $10^9/л$	1,2 - 3,0	2,21 ± 0,62
Моноциты (абс.), $10^9/л$	0,09 - 0,60	0,56 ± 0,13
Эозинофилы (абс.), $10^9/л$	0,02 - 0,30	0,15 ± 0,08
Базофилы (абс.), $10^9/л$	0,00 - 0,065	0,03 ± 0,02

Показатели клинического анализа крови группы сравнения находились в диапазоне референтных значений.

В таблице 9 представлены значения впервые одновременно определенных показателей гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р у условно здоровых лиц.

Таблица 9. Концентрация гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р в группе сравнения, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]
Гистамин/ Диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]

Полученные результаты в группе сравнения в дальнейшем использовали для сопоставления с аналогичными показателями в группе пациентов с хронической крапивницей.

3.2 Характеристика пациентов, страдающих ХК.

3.2.1 Общая характеристика пациентов

Клиническое и лабораторное обследование пациентов осуществляли на базе поликлиники и отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Диагноз ХК устанавливали в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению крапивницы 2019 г. и с использованием материалов согласительного документа EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 г.; T. Zuberbier, W. Aber, R. Asero et al., 2018 г. [184].

Согласно критериям включения, было обследовано 97 пациентов, страдающих ХК, демографические характеристики которых представлены в таблице 10.

Таблица 10. Характеристика пациентов, страдающих ХК, по полу и возрасту, Mean±SD

Показатели	Группа пациентов с ХК (n=97)		Статистическая значимость
	Мужчины (n=45) 46,4%	Женщины (n=52) 53,6%	
Пол, %	Мужчины (n=45) 46,4%	Женщины (n=52) 53,6%	
Возраст, в годах	40,04± 13,45	42,02 ± 11,72	p>0,05
Возраст, в годах	41,10 ± 12,52		

Как следует из таблицы 10, группа пациентов с ХК представлена 45 мужчинами и 52 женщинами. Возраст пациентов варьировал от 18 до 68 лет. На рисунке 1 отражено распределение больных ХК по полу и возрасту.

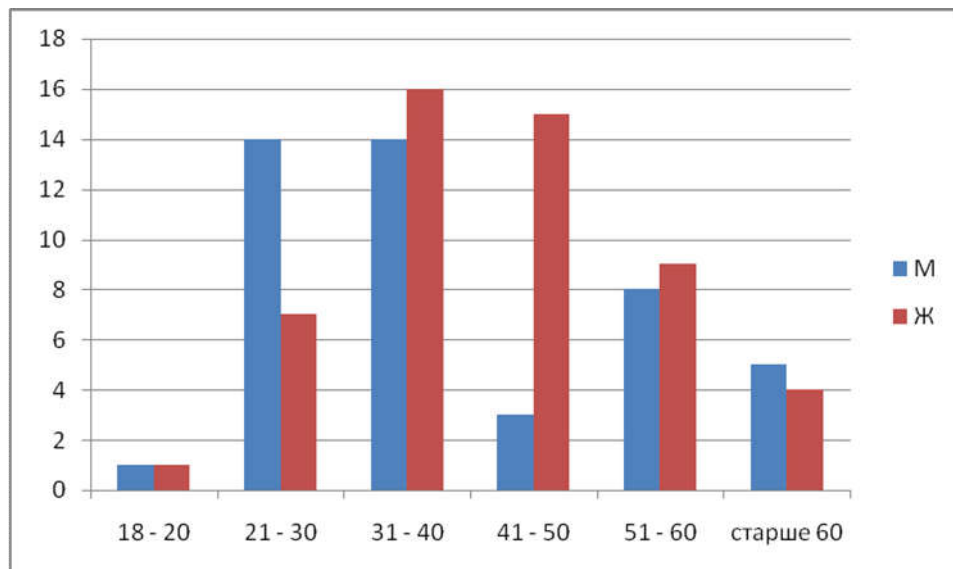


Рисунок 1. Распределение пациентов, страдающих ХК, по полу и возрасту.

Из таблицы 10 и рисунка 1 видно, что наиболее часто ХК страдали пациенты молодого и среднего возраста (от 21 до 50 лет), наиболее социально активного. Рисунок 1 также демонстрирует, что в интервале 21-30 лет среди пациентов ХК в нашем исследовании преобладали мужчины, в интервале 41-50 лет – женщины. В остальных возрастных группах количество мужчин и женщин с ХК было приблизительно равным.

Длительность заболевания ХК колебалась от 1,5 месяцев до 30 лет.

На рисунке 2 показано распределение пациентов в зависимости от продолжительности ХК.

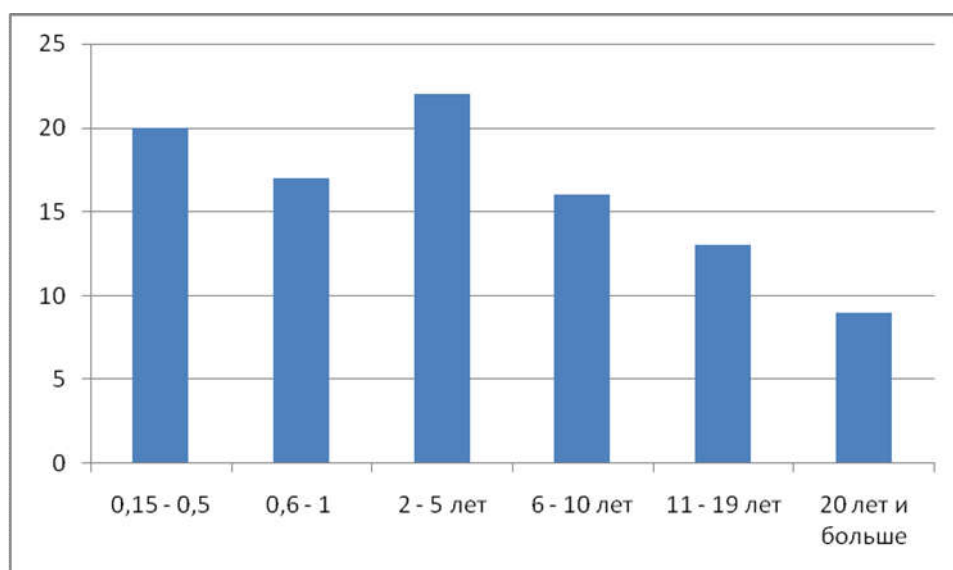


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от продолжительности течения ХК на момент исследования.

Чаще всего ХК длилась от 2 до 5 лет (22%) и до полугода (20%) до момента обращения к врачу.

Пациенты обращались за амбулаторной помощью в поликлинику ВЦЭРМ. Из 97 пациентов, у 70 (72%) было обострение ХК. У 27 (28%) пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью, рецидив крапивницы к моменту осмотра был купирован. У 50 (52%) пациентов помимо уртикарных высыпаний ХК сопровождалась ангиоотекотом.

Все пациенты постоянно принимали неседативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (АГП). После консультации аллерголога 28 пациентам для купирования симптомов ХК потребовалось проведение короткого курса системных ГКС, 5 пациентам к терапии подключены антилейкотриеновые препараты, у 4 пациентов была применена терапия второй линии, а именно повышение дозировки АГП в 4 раза. Из 97 у 92 пациентов терапия была эффективна, приводила к купированию рецидива или снижению активности, т.е. к контролю течения ХК.

Сопутствующие заболевания.

У пациентов, страдающих ХК, в анамнезе были выявлены сопутствующие хронические заболевания, представленные в таблице 11.

Таблица 11. Сопутствующие заболевания у больных ХК.

Заболевания	Количество больных, n (%)
Заболевания органов пищеварения	81 (84%)
Аллергический ринит (АР)	55 (57%)
Бронхиальная астма	15 (15%)
Заболевания ЛОР органов (исключая АР)	13 (13%)
Болезни урогенитальной системы	38 (39%)
АИТ	14 (14%)
Ревматологические заболевания	6 (6%)
Онкопатология	5 (5%)

Из таблицы 11 следует, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у больных ХК были болезни пищеварительной системы; из 81 пациента у 15 выявлена Нр-инфекция, у 8 глистно-паразитарная инвазия.

Патология органов дыхания занимала второе место по значимости - у 15 лиц была диагностирована бронхиальная астма, 55 страдали аллергическим ринитом, 13 пациентов имели иные заболевания ЛОР органов. У 38 пациентов в анамнезе были урологические и гинекологические заболевания. Оценивали аутоиммунную патологию: диагноз аутоиммунного тиреоидита был поставлен у 14 пациентов, 6 пациентов страдали ревматологическими заболеваниями. У 5 пациентов в анамнезе была онкопатология. У большинства пациентов отмечалась коморбидность.

Из 97 пациентов, страдающих ХК, 34 (35%) имели отягощенную по аллергической патологии наследственность. У 43 (44%) пациентов анамнестически отмечена лекарственная непереносимость, 47 (48%) пациентов страдали пищевой непереносимостью, 26 (27%) пациентов триггером ХК назвали стресс.

3.2.2. Оценка показателей клинического анализа крови.

Всем пациентам, страдавшим ХК, был выполнен клинический анализ крови, показатели которого представлены в таблице 12.

Таблица 12. Показатели клинического анализа крови больных ХК и группы сравнения, Mean±SD

Показатель	Референтный интервал	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК (n=97)
Эритроциты, $10^{12}/л$	М – 4-5 Ж – 3,9-4,7	4,96±0,29 4,35±0,31	4,96±0,35 4,44±0,33
Гемоглобин, г/л	М – 130-160 Ж – 120-140	153,48±7,43 130,88±10,40	149,70±7,94* 132,67±9,24
Тромбоциты, $10^9/л$	180-320	238,6±49,6	254,14±58,92
Лейкоциты, $10^9/л$	4,0-9,0	6,31±1,48	7,16±2,72*
Нейтрофилы (абс.), $10^9/л$	2,0–5,5	3,61±1,24	3,85±2,11
Лимфоциты (абс.), $10^9/л$	1,2-3,0	2,21±0,62	2,11±0,89
Моноциты (абс.), $10^9/л$	0,09-0,60	0,56±0,13	0,6±0,31
Эозинофилы (абс.), $10^9/л$	0,02-0,30	0,15±0,08	0,20±0,18
Базофилы (абс.), $10^9/л$	0,00-0,065	0,03±0,02	0,04±0,04

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Как показано в таблице 12, содержание лейкоцитов у пациентов с ХК был статистически значимо выше, а уровень гемоглобина у мужчин, страдающих ХК, статистически значимо ниже, чем в группе сравнения. Следует отметить, что средние значения всех показателей периферической крови у пациентов с ХК не выходили за границы референтного интервала, но стандартная ошибка практически всех параметров была выше в группе пациентов, что свидетельствовало о значительной гетерогенности группы. У 22 (23%) пациентов с ХК отмечалось повышение уровня эозинофилов выше референтного интервала. У 17 (18%) пациентов, страдающих ХК, была отмечена базофилия, у 41 (42%) пациента имела место базопения, у 24 (25%) пациентов было зарегистрировано повышение абсолютного числа моноцитов. В целом у 59 (60%) пациентов наблюдали изменение ряда показателей крови, свидетельствовавшие о протекании воспалительного процесса.

3.2.3. Оценка биомаркеров воспалительного процесса.

Помимо абсолютного количества эозинофилов и базофилов в клиническом анализе крови в качестве маркеров воспаления были оценены следующие показатели – содержание общего IgE, эозинофильно-катионный и С-реактивный белки, а также скорость оседания эритроцитов.

Нами проанализированы вышеуказанные параметры, значения которых представлены в таблице 13.

Таблица 13. Маркеры воспалительного процесса пациентов, страдающих ХК, Me [Q25-Q75].

Показатель	Референтный интервал	Группа пациентов с ХК (n=97)
ЭЖБ, нг/мл	0-24	28,30 [16,10- 44,5]
Общий IgE, МЕ/мл	<87	103,76 [53,50- 263,10]
СРБ, мг/л	<6,0	1,6 [1,0 – 6,0]
СОЭ (По Вестергрэн), мм/ч	0-20	5,0 [2,0- 8,75]

Исходя из приведенной таблицы, видно, что у пациентов с ХК средние значения концентрации ЭКБ и общего IgE превышали верхнюю границу референтного интервала, что подтверждало вклад аллергического воспаления в патогенез хронической крапивницы. Концентрация СРБ и СОЭ в среднем по группе была в пределах референсных значений, однако у 7 (7%) пациентов СОЭ было выше 20 мм/ч, повышение СРБ отмечалось у 16 (17%) пациентов.

Известно, что в качестве альтернативного биомаркера системного воспалительного процесса используют расчетные показатели отношения нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и тромбоцитов к лимфоцитам (NLR, ELR, BLR и PLR соответственно). Был выполнен анализ этих показателей для пациентов, страдающих ХК. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Расчетные показатели отношения нейтрофилов (NLR), эозинофилов (ELR), базофилов (BLR) и тромбоцитов (PLR) к лимфоцитам у пациентов с ХК и в группе сравнения, Ме [Q1-Q3]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК (n=97)
NLR	1,74 [1,43- 2,13]	1,79 [1,27- 2,45]
ELR	0,06 [0,05- 0,10]	0,06 [0,03- 0,14]
BLR	0,02[0,00- 0,03]	0,02 [0,00- 0,03]
PLR	139,47 [117,07- 176,69]	131,64 [107,97- 160,79]

Как видно из таблицы, значимых различий NLR, ELR, BLR и PLR в группах пациентов с ХК и у условно здоровых лиц не выявлено, что свидетельствовало о том, что эти показатели, используемые, в основном, для характеристики системного воспалительного ответа при септических поражениях, невозможно использовать для оценки состояния пациентов с ХК.

3.2.4 Оценка показателей цитокинового профиля

У пациентов с хронической крапивницей оценивали содержание в сыворотке интерлейкина 4 и интерлейкина 6 методом ИФА для уточнения нарушений в регуляции межклеточных взаимодействий в иммунной системе (табл. 15).

Таблица 15. Содержание в сыворотке крови интерлейкина 4 и интерлейкина 6 у пациентов с ХК, Ме [Q1-Q3]

Показатель	Референтный интервал	Группа пациентов ХК (n=27)
Интерлейкин 4, пг/мл	0-4	3,0 [2,0 – 5,5]
Интерлейкин 6, пг/мл	0-10	3,0 [1,0 – 5,0]

Исходя из приведенной таблицы видно, что у пациентов с ХК средние значения концентрации интерлейкина 4 и интерлейкина 6, отражающие системное воспаление и характеризующие, в основном, 2-й тип иммунного ответа, не выходили за пределы референтного интервала.

У части пациентов выявили повышение содержания цитокинов в сыворотке крови, все пациенты имели сопутствующую патологию. У 33% (9 из 27 пациентов) отмечено повышение концентрации интерлейкина 4 (максимум до 18 пг/мл), ведущего цитокина 2-го типа иммунного ответа, который синтезируют базофилы и Т-лимфоциты 2-го типа [8]. Среди них 4 пациента имели в анамнезе аллергическую патологию (аллергический ринит), 3 пациента описывали лекарственную непереносимость, 2 пациентки патологию эндокринной системы.

У 15% (4 из 27 пациентов) выявлено повышение концентрации интерлейкина 6, участвующего в направлении гуморального иммунного ответа. Среди них у 3 пациентов была отмечена в анамнезе непереносимость лекарственных препаратов, у одного – анафилаксия на мед. У одной пациентки с выраженным обострением ХК содержание интерлейкина 6 в сыворотке крови было максимально высоким и составило 93 пг/мл.

В целом по группе пациентов с ХК не было отмечено выраженного

увеличения содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, вероятно, ввиду, в основном, местного синтеза этих медиаторов в тканях, что не позволяет использовать эти показатели для диагностики и прогноза течения заболевания.

3.2.5 Оценка спонтанной активации базофилов и Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа.

У 26 пациентов была определена в периферической крови популяция Т-лимфоцитов с фенотипом $CD3^+CRTN2^+$ (Т-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа), а также оценена спонтанная активация базофилов методом проточной цитометрии (табл.16).

Таблица 16. Относительное количество Т-лимфоцитов 2-го типа иммунного ответа и спонтанной активации базофилов у пациентов с ХК, Ме [Q1-Q3].

Показатель	Референтный интервал	Группа пациентов ХК (n=26)	Группа сравнения (n=24)
Т-лимфоциты 2, %	0,1-1,5	1,2 [0,7 – 1,6]	1,0 [0,6 – 1,3]
Спонтанная активация БФ, %	0,0 - 4,0	1,15 [0,8 – 1,8]	1,4 [1,0 – 1,8]

Исходя из приведенной таблицы видно, что у пациентов с ХК в среднем оба показателя не превышали верхнюю границу референтного интервала.

У трети пациентов с ХК (8 из 26) относительное количество Т-лимфоцитов 2 выходило за верхнюю границу референтного интервала, у 6 из них отмечена лекарственная непереносимость, все 8 страдали аллергическим ринитом. При проведении частотного анализа было выявлено, что частота встречаемости повышенного относительного количества Т-лимфоцитов 2 у пациентов с ХК значимо выше, чем у условно здоровых лиц согласно критерию χ^2 Пирсона (коэффициент Пирсона 0,588 – сила связи относительно сильная, $p < 0,001$). Найденная взаимосвязь свидетельствовала о наличии у ряда пациентов с ХК предрасположенности ко второму типу иммунного ответа, поддерживающему

аллергическое воспаление, в том числе с хронизацией воспалительного процесса.

У 15% с ХК (4 пациента из 26) спонтанная активация базофилов была выше референтных значений, из них трое имели в анамнезе аллергическую патологию, триггером послужила пища, у одной пациентки в качестве триггера ХК описан стресс. Повышение спонтанной активации базофилов свидетельствовало об остроте процесса - обострение ХК было у 3 из 4 пациентов, у 1 пациента рецидив ХК к моменту обращения за амбулаторной помощью был купирован.

Несмотря на отсутствие выходящих за верхнюю границу референтных интервалов средних показателей содержания Т-лимфоцитов 2 и спонтанной активации базофилов в группе лиц с ХК, частотный анализ показал, что у трети пациентов был зарегистрирован измененный проаллергический тип иммунного ответа, характеризуемый повышенным относительным количеством Т-лимфоцитов 2-го типа и/или увеличенной спонтанной активацией базофилов.

3.2.6. Оценка показателей гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р у пациентов, страдающих ХК.

Для исследуемых нами показателей гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р в инструкциях фирмы-производителя не было указано референтных интервалов, сравнение данных проводили между группами пациентов с ХК и условно здоровых лиц. Полученное распределение отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q1) и верхнего (Q3) квартилей (табл. 17). Было также проанализировано отношение концентрации гистамина к концентрации диаминоксидазы в качестве индекса регуляции гистамина.

Таблица 17. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанция Р и индекс регуляции гистамина у пациентов, страдающих ХК и в группе сравнения, Me [Q1-Q3].

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК (n=97)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	23,92 [4,72– 43,75]*
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	15,56 [7,70- 18,12]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,74 [0,36 – 5,59]*
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	220,62 [127,30- 302,65]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Как видно из таблицы 17, можно отметить тенденцию к повышению по отношению к показателям группы сравнения средней концентрации диаминоксидазы в сыворотке крови у пациентов с ХК. Статистически значимые различия показаны при сравнении других показателей - в группе страдающих ХК выявлено повышение средней концентрации гистамина (Рис.3) и субстанции Р (Рис.4). В этой группе также был выше индекс регуляции гистамина, что свидетельствовало о недостаточном синтезе расщепляющего гистамин фермента при увеличении концентрации гистамина в крови.

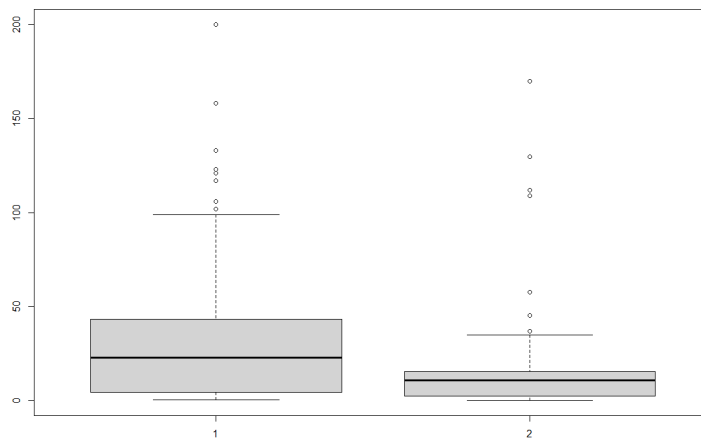


Рисунок 3. Концентрация гистамина у пациентов с ХК (1) и в группе сравнения (2), $p=0,005$.

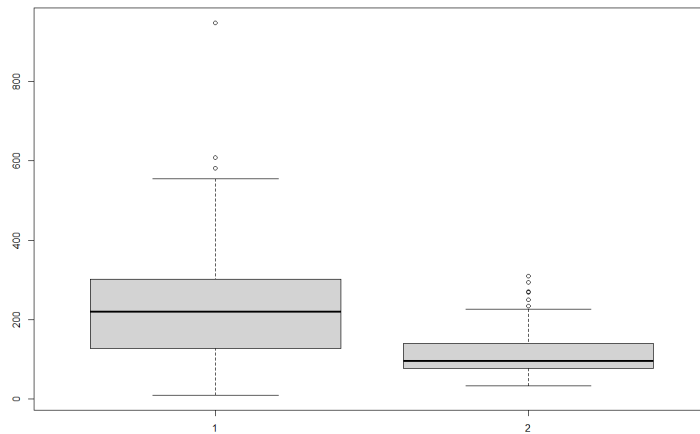


Рисунок 4. Концентрация субстанции Р у пациентов с ХК (1) и в группе сравнения (2), $p=0,0001$.

ROC анализ для показателей гистамина и субстанции Р.

Для исследуемых лабораторных показателей, имеющих статистически достоверные различия между группами ($p<0,05$), был проведен ROC-анализ. Для определения диагностических критериев (cut off) были построены ROC-кривые, рассчитана площадь под кривой (AUC), определены показатели диагностической чувствительности и специфичности.

Было определено пороговое значение концентрации гистамина, составившее 18 нг/мл, при превышении которого с чувствительностью 56% и специфичностью 84% возможно было лабораторно подтвердить диагноз хронической крапивницы (уровень значимости $p=0,003$) (рис.5).

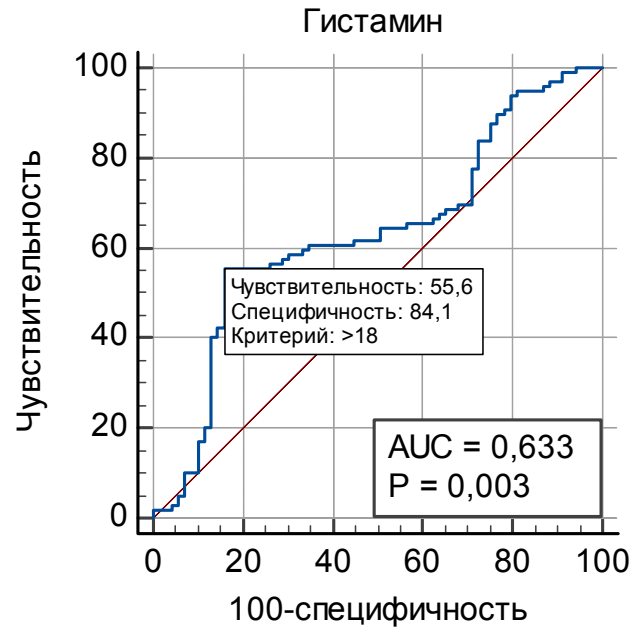


Рисунок 5. ROC-кривая концентрации гистамина у пациентов с ЖК и условно здоровых лиц.

Было определено пороговое значение концентрации субстанции P для разделения условно здоровых лиц и пациентов с ЖК, составившее 179,7 нг/мл, чувствительность исследования 65%, специфичность 87% ($p < 0,001$), что представлено на рисунке 6.

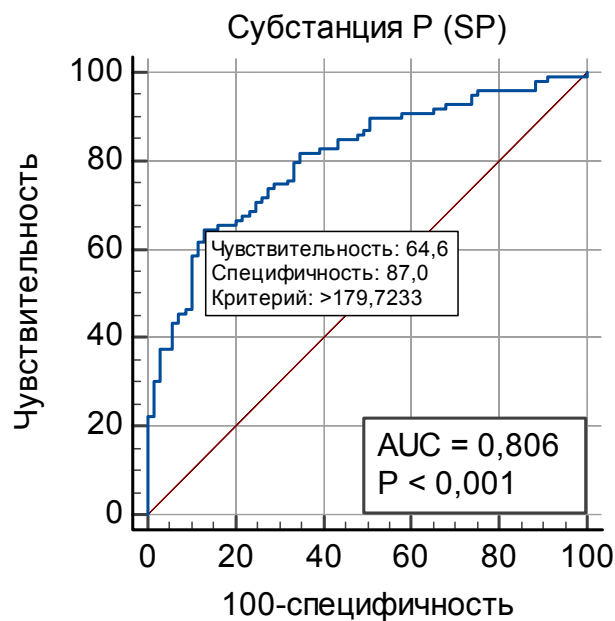


Рисунок 6. ROC-кривая концентрации субстанции P у пациентов с ЖК и условно здоровых лиц.

3.2.7 Сопоставление концентрации гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р с абсолютным содержанием эозинофилов и базофилов.

Проведенный анализ выявил высокое стандартное отклонение по абсолютному количеству эозинофилов и базофилов у пациентов с ХК, что свидетельствовало о значительной гетерогенности группы по этим показателям. Для более точной оценки пациенты, страдающие ХК, были разделены на подгруппы в зависимости от абсолютного количества содержащихся в периферической крови эозинофилов и базофилов. В этих подгруппах проведен анализ изучаемых показателей, что показано в таблицах 18 и 19.

Таблица 18. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекса регуляции гистамина в подгруппах пациентов с ХК в зависимости от содержания эозинофилов. Mean±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	Эозино- филы (абс.), 10 ⁹ /л	Гистамин, нг/мл	Диамин- оксидаза, нг/мл	Гистамин / диаминоксид аза	Субстанция Р, пг/мл
Эозинофилия (n=22)	0,47±0,13	17,02 [3,73– 43,88]	9,02 [7,14- 17,73]	1,59 [0,36 - 6,59]	207,51 [110,06-269,02]
Эозинофилы в норме (n=63)	0,14±0,07	26,84 [4,62 – 42,13]	16,54 [7,73- 18,21]	1,57 [0,35 - 5.47]	227,02 [132,94-300,33]
Эозинопения (n=12)	0,00	41,08 [6,51 – 57,56]	15,79 [9,27- 17,91]	3,27 [0,41 – 5,45]	277,48 [134,88-378,54]

Эозинопенией принято называть снижение уровня эозинофилов менее 0,02 *10⁹ г/л, что определялось у 12 (12%) пациента с ХК. Исходя из приведённой таблицы, наблюдалась тенденция повышения концентрации гистамина, субстанции Р и диаминоксидазы при снижении абсолютного количества эозинофилов в периферической крови. При обострении ХК частота встречаемости эозинопении была в два раза выше, чем в ремиссии заболевания (14% против 7%).

Вероятно, при выраженном аллергическом воспалении, сопровождаемом увеличением в крови уровня гистамина и субстанции Р, эозинофилы мигрировали в органы-мишени. Тенденция к двукратному увеличению медианы индекса регуляции гистамина при эозинопении свидетельствовала о выраженном дисбалансе расщепления гистамина диаминоксидазой при его значительном преобладании в крови. Ввиду высокой гетерогенности исследуемых показателей статистически значимых различий в группах не выявлено.

Таблица 19. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в подгруппах пациентов с ХК в зависимости от содержания базофилов. Mean±SD, Me [Q1-Q3]

Показатель	Базофилы (абс.), 10 ⁹ /л	Гистамин, нг/мл	Диамин- оксидаза, нг/мл	Гистамин/ди- аминоксидаза	Субстанция Р, пг/мл
Базофилия (n=17)	0,10±0,04	8,24 [3,76 - 40,00]	17,07 [8,14- 18,24]	0,78 [0,43 - 5,59]	155,22 [133,91-276,54]
Базофилы в норме (n=39)	0,05±0,01	33,62 [10,97 - 44,25]	15,56 [6,46 - 18,43]	3,62 [0,63 - 7,29]	208,20 [98,88-272,33]
Базопения (n=41)	0,00±0,01	17,45 [4,40 - 42,37]	14,96 [8,23 - 17,66]	1,35 [0,27 - 4,89]	273,38 [196,64-355,92]

Базопенией принято называть снижение уровня базофилов менее $0,01 \cdot 10^9$ г/л, что выявлено у 41 (42%) пациента с ХК. Аналогично данным по эозинопении, наблюдается тенденция повышения концентрации субстанции Р при снижении абсолютного количества базофилов. Самый высокий уровень гистамина в крови, а также индекс его регуляции наблюдали при нормальном абсолютном содержании базофилов. Возможно, результаты объясняются тем, что содержание этой минорной популяции в крови очень лабильно. При обострении ХК базопения была отмечена почти в пять раз чаще, чем в ремиссии заболевания (54% против 11%, ($p < 0,001$)). Преобладание базопении у пациентов с обострением ХК, вероятно, связано с миграцией клеток в ткани, что характеризует выраженность воспалительного процесса.

3.2.8 Корреляционные взаимосвязи между гистамином, диаминоксидазой и субстанцией Р.

При проведении корреляционного анализа была получена умеренная статистически значимая ($\rho=-0,4$, $p<0,05$) обратная взаимосвязь между гистамином и диаминоксидазой как в группе здоровых лиц, так и среди пациентов с ХК (табл.20). Несмотря на то, что расщепляющий гистамин фермент ДАО преимущественно синтезируется клетками кишечного эпителия, в нашем исследовании выявлено, что при увеличении его концентрации в крови наблюдается снижение уровня гистамина. Таким образом, взаимосвязь этих лабораторных маркеров, исследованных в периферической крови, косвенно отражает процессы, протекающие местно в тканях.

Обращает внимание умеренная статистически значимая ($\rho=0,5$, $p<0,05$) прямая корреляционная связь между субстанцией Р и диаминоксидазой (табл.20, рисунок 7), прослеживаемая также в обеих группах обследованных лиц.

Таблица 20. Корреляционные взаимосвязи между показателями Гистамин - Диаминоксидаза, Субстанция Р - Диаминоксидаза, коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, ρ

Показатель	Гистамин – Диаминоксидаза	Субстанция Р - Диаминоксидаза
Корреляционные взаимосвязи в группе сравнения (n=68)	-0,4	0,5
Корреляционные взаимосвязи в группе пациентов с хронической крапивницей (n=97)	-0,4	0,5

Выявленная нами взаимосвязь между нейротрансмиттером субстанцией Р и диаминоксидазой, ферментом, расщепляющим гистамин, подтверждает существующую гипотезу оси кишечник-мозг-кожа. Известно, что SP высвобождается из периферических окончаний сенсорных нервных волокон в коже, мышцах, желудочно-кишечном тракте. Этот пептид является ключевым фактором, первым реагирующим на большинство стрессоров, которые

потенциально могут представлять угрозу для организма. SP усиливает многие клеточные процессы и вносит вклад в протекающее в коже воспаление с нейрогенным компонентом. Параллельно с активацией по механизму обратной связи могут запускаться механизмы, ограничивающие воспаление, в том числе, интенсивная дезактивация провоспалительного медиатора гистамина при увеличении продукции диаминоксидазы.

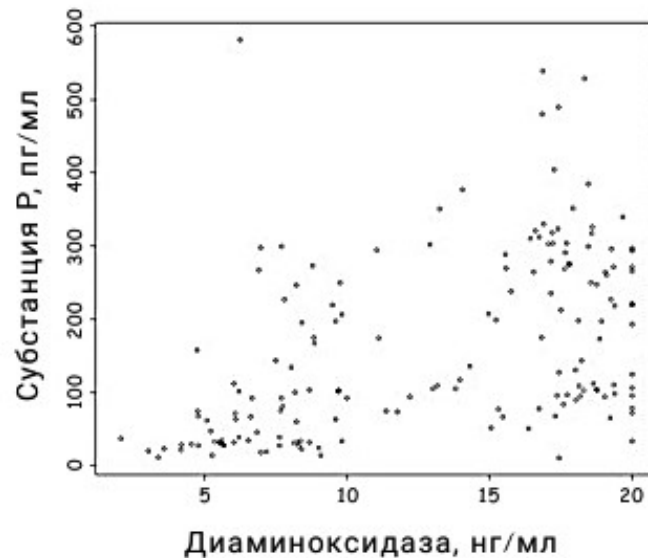


Рисунок 7. Взаимосвязь между субстанцией Р и диаминоксидазой, диаграмма рассеяния, отражающая зависимость субстанции Р и диаминоксидазы, коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0,5$.

3.3 Характеристика подгрупп больных хронической крапивницей.

3.3.1 Характеристика пациентов с ХК в зависимости от активности процесса

Для более подробной характеристики пациентов, страдающих хронической крапивницей, были выделены группы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия рецидива крапивницы в момент обращения за амбулаторной помощью. 70 пациентов с ХК имели симптомы крапивницы, у 27 пациентов рецидив крапивницы к моменту осмотра был купирован. В таблице 21 представлены особенности клинического анализа крови пациентов в зависимости от активности ХК.

Таблица 21. Показатели клинического анализа крови у пациентов с ХК в обострении, вне обострения крапивницы и в группе сравнения, Mean±SD

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК, обострение. (n=70)	Пациенты с ХК, вне обострения. (n=27)
Эритроциты, $10^{12}/л$	М 4,96 ±0,29	4,93±0,35	5,03±0,34
	Ж 4,35 ±0,31	4,46±0,32	4,49±0,26
Гемоглобин, г/л	М 153,48 ±7,43	149,14±6,45	151,50±9,79
	Ж 130,88 ±10,40	132,91±9,89	132,67±6,71
Тромбоциты, $10^9/л$	238,6 ± 49,6	255,44±52,82	252,42±67,58
Лейкоциты, $10^9/л$	6,31±1,48	7,39±2,85	6,52±2,40
Нейтрофилы (абс.), $10^9/л$	3,61±1,24	4,32±2,44	3,18±1,32
Лимфоциты (абс.), $10^9/л$	2,21±0,62	2,03±0,54	2,24±1,24
Моноциты (абс.), $10^9/л$	0,56±0,13	0,57±0,20	0,65±0,43
Эозинофилы (абс.), $10^9/л$	0,15±0,08	0,19±0,18	0,21±0,20
Базофилы (абс.), $10^9/л$	0,03±0,02	0,03±0,04**	0,06±0,05*,**

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов с ХК

В соответствии с представленной таблицей средние показатели всех параметров клинического анализа крови у пациентов с ХК обеих групп не выходили за пределы референтного интервала. При сравнении пациентов в группах было выявлено, что у пациентов с обострением ХК было несколько повышено абсолютное количество лейкоцитов за счет нейтрофильных гранулоцитов. У пациентов вне обострения наблюдалось статистически значимое повышение абсолютного количества базофильных гранулоцитов, что указывало на выход базофилов из тканей в периферическую кровь после завершения рецидива. Как показано в п. 3.2.7, эозинопения и, особенно, базопения, характеризуют активность воспалительного процесса.

В зависимости от активности ХК был проведен анализ биомаркеров воспалительного процесса, результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22. Маркеры воспалительного процесса - ЭКБ, общий IgE, СРБ, СОЭ в сыворотке крови у пациентов, страдающих ХК в фазе обострения и вне обострения крапивницы, Me [Q25-Q75]

Показатель	Референтный интервал	Группа пациентов с обострением ХК (n=70)	Группа пациентов вне обострения ХК (n=27)
ЭКБ, нг/мл	0-24	26,30 [15,58- 42,58]	33,65 [17,45- 46,68]
Общий IgE, МЕ/мл	<87	104,9 [53,8- 198,3]	101,6 [53,3- 480,0]
СРБ, мг/л	<6,0	1,62 [1,00 – 4,73]	1,35 [1,00 – 4,60]
СОЭ (По Вестергрэн), мм/ч	0-20	5,0 [2,0- 10,5]	4,5 [2,0- 6,25]

Как видно из таблицы 22, концентрация общего IgE сохранялась высокой независимо от фазы ХК. Уровень маркеров системного воспаления (СРБ, СОЭ) в обеих группах пациентов не был увеличен. Средние значения концентрации ЭКБ в обеих группах были выше верхней границы референтного интервала, наблюдали тенденцию к более выраженному увеличению концентрации ЭКБ у пациентов вне обострения, что может свидетельствовать о том, что специфические воспалительные процессы в тканях протекают даже вне рецидива ХК.

Была оценена концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р в сыворотке крови в зависимости от активности ХК (табл. 23)

Как следует из таблицы 23, в группе пациентов вне обострения ХК регистрировалось одновременное повышение концентрации гистамина, диаминоксидазы и тенденция к увеличению индекса регуляции гистамина по сравнению с показателями пациентов с обострением ХК, что дополнительно подтверждает сохранение активности воспалительного процесса даже вне рецидива ХК.

Таблица 23. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина у пациентов, страдающих ХК в фазе обострения и вне обострения крапивницы, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК, обострение. (n=70)	Пациенты с ХК, вне обострения. (n=27)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	23,34 [4,45– 42,31]*	33,62 [9,42 – 96,83]*,**
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	13,05 [7,10-17,85]	17,31 [15,11- 18,34]**
Гистамин/диаминоксид аза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,57 [0,35 - 5,29]*	1,84 [0,46 - 5,89]*
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	220,05 [133,03 – 299,69]*	217,26 [106,07 – 303,20]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов с ХК

3.3.2 Характеристика пациентов, страдающих ХК, в зависимости от степени выраженности обострения крапивницы.

У 70 пациентов (72%) из 97 включенных в обследование было обострение ХК, все они принимали неседативные блокаторы H1-гистаминовых рецепторов. Среди пациентов с обострением 4-м лицам была усилена терапия АГП, а именно, повышена дозировка препаратов в 4 раза (вторая линия). 28 лицам с обострением ХК для купирования симптомов потребовалось назначение короткого курса системных ГКС, что свидетельствовало о большей степени активности ХК у вышеописанных пациентов. Лабораторное обследование выполняли до начала курса системных ГКС. Были проанализированы показатели клинического анализа крови, биомаркеры воспаления и исследуемые нами показатели гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р в этой подгруппе (табл. 24 – 26).

Таблица 24. Показатели клинического анализа крови у пациентов с обострением ХК, нуждавшихся в коротком курсе системных ГКС и в группе сравнения, Mean±SD

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с обострением ХК, не нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=42)	Пациенты с обострением ХК, нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=28)
Эритроциты, $10^{12}/л$	М 4,96±0,29	4,97±0,37	4,89±0,34
	Ж 4,35±0,31	4,41±0,31	4,54±0,35
Гемоглобин, г/л	М 153,48±7,43	148,93±6,80	149,33±6,33
	Ж 130,88±10,40	131,13±9,80	136,33±9,51
Тромбоциты, $10^9/л$	238,6 ± 49,6	272,19±51,75	243,46±57,48
Лейкоциты, $10^9/л$	6,31±1,48	6,24±1,52*	8,95±3,46*
Нейтрофилы (абс.), $10^9/л$	3,61±1,24	3,39±1,21*	5,35±3,17*
Лимфоциты (абс.), $10^9/л$	2,21±0,62	2,02±0,51	1,95±0,57
Моноциты (абс.), $10^9/л$	0,56±0,13	0,49±0,15*	0,61±0,24*
Эозинофилы (абс.), $10^9/л$	0,15±0,08	0,26±0,19*	0,10±0,1*
Базофилы (абс.), $10^9/л$	0,03±0,02	0,03±0,03	0,03±0,05

* $p < 0,05$ между группами пациентов с ХК

Исходя из приведённой таблицы, обращало внимание повышение абсолютного содержания лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и снижение эозинофилов в группе пациентов с ХК с более выраженным воспалительным процессом, нуждавшихся в коротком курсе системных ГКС. Высокое стандартное отклонение значений лейкоцитов и нейтрофилов в этой группе пациентов с ХК подтверждало различную интенсивность воспалительного ответа обследованных лиц.

В зависимости от степени активности ХК был проведен анализ биомаркеров воспалительного процесса (табл. 25). Значимых различий в группах не получено, повышенный уровень ЭКБ и общего IgE в обеих группах больных свидетельствовал о сохранении воспаления и вне периода обострения.

Таблица 25. Содержание маркеров воспалительного процесса: ЭКБ, общего IgE, СРБ, СОЭ у больных в зависимости от уровня активности ХК, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Референтные значения	Пациенты с обострением ХК, не нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=42)	Пациенты с обострением ХК, нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=28)
ЭКБ, нг/мл	0-24	26,30 [15,58 - 42,58]	24,80 [16,10 - 29,20]
Общий IgE, МЕ/мл	<87	104,9 [53,8 - 198,3]	99,7 [52,6 - 236,0]
СРБ, мг/л	<6,0	1,62 [1,00 – 4,73]	1,62 [1,10 – 7,68]
СОЭ (По Вестергрэн), мм/ч	0-20	5,0 [2,0 - 10,5]	5,0 [2,5 - 8,5]

Были также оценены показатели гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р в зависимости от степени выраженности обострения ХК, представленные в таблице 26.

Таблица 26. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина у пациентов, страдающих ХК, в зависимости от активности обострения, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с обострением ХК, не нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=42)	Пациенты с обострением ХК, нуждавшиеся в курсе системных ГКС (n=28)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	24,71 [4,52– 42,75]*	20,83 [4,45 – 42,04]*
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	9,71 [6,53-18,40]	11,44 [7,57- 17,50]
Гистамин/ Диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,76 [0,35 - 6,29]*	1,54 [0,45 - 4,69]*
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	207,51 [111,77 – 267,40]*	268,99 [135,09 – 351,80]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

При проведении частотного анализа было выявлено, что частота встречаемости повышенного уровня субстанции Р выше 270 пг/мл у пациентов с обострением ХК, нуждавшихся в курсе системных ГКС, значимо выше, чем у пациентов с меньшей выраженностью обострения ХК согласно критерию χ^2 (коэффициент Пирсона 0.404 – сила связи относительно сильная, $p < 0,05$).

Найденная взаимосвязь свидетельствовала о наличии в группе пациентов с более выраженной степенью обострения ХК дополнительного вклада нейрогенного воспаления в усугубление тяжести процесса.

3.3.3 Характеристика пациентов с ХК в зависимости от сопутствующей патологии.

У пациентов, страдающих ХК, были оценены результаты определения диаминооксидазы, гистамина и субстанции Р в зависимости от наличия сопутствующей аллергической патологии (аллергический ринит), соматической (патология пищеварительной и урогенитальной систем), аутоиммунной (АИТ), наличия пищевой и лекарственной непереносимости в анамнезе и отягощенной по аллергической патологии наследственности.

У 55 пациентов, страдающих ХК, был выявлен аллергический ринит (АР). В таблице 27 были оценены показатели гистамина, диаминооксидазы и субстанции Р в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего аллергического ринита у пациентов с ХК.

Таблица 27. Концентрация гистамина, диаминооксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов с ХК без аллергического ринита и с сопутствующим аллергическим ринитом, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК не страдающие аллергическим ринитом (n=42)	Пациенты с ХК + аллергический ринит (n=55)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	31,47 [4,74 – 43,00] *	18,47 [3,95 – 44,00] *
Диаминооксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	15,52 [7,14 – 18,18]	15,24 [8,23 – 18,04]
Гистамин/диаминооксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,75 [0,40 – 5,39] *	1,59 [0,37 – 5,82] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	250,29 [127,30 – 312,39]*	219,16 [116,53 – 296,39]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Практически все изученные параметры в обеих группах пациентов были

выше, чем в группе сравнения, но между собой значимо не различались ввиду выраженной гетерогенности показателей внутри групп. Следует отметить, что наибольшие значения субстанции Р наблюдались у пациентов с ЖК без сопутствующей аллергической патологии, что свидетельствовало о том, что этот показатель характеризует вклад других причинных факторов в развитие заболевания.

Группа больных ЖК, имевших в анамнезе патологию органов пищеварения, была самой многочисленной, у 81 пациента были различные заболевания гепатобилиарной системы и ЖКТ, у 15 выявлена Нр-инфекция, у 8 глистно-паразитарная инвазия. Мы проанализировали исследуемые нами показатели, что продемонстрировано в таблице 28.

Таблица 28. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ЖК в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний ЖКТ, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ЖК, не имеющие заболеваний ЖКТ (n=16)	Пациенты с ЖК, имеющие болезни ЖКТ (n=81)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	38,46 [5,31 – 43,63] *	21,08 [4,62 – 43,75] *
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	7,97 [5,84 – 16,07] **	16,75 [8,20–18,38] **
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	4,15 [0,82 – 6,49] *	1,54 [0,36 – 5,23] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	274,85 [174,63 – 375,55]*,**	212,72 [119,61 – 298,34]*,**

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов с ЖК

При сопоставлении с группой сравнения в обеих группах пациентов с ЖК отмечено статистически значимое повышение всех показателей, кроме диаминоксидазы. Наиболее выраженные изменения исследованных параметров наблюдали у пациентов с ЖК без заболеваний ЖКТ. В этой группе была тенденция повышения концентрации гистамина в крови, наблюдалось значимое снижение концентрации диаминоксидазы, что выразилось в трехкратном повышении индекса регуляции гистамина, не достигшем значимых различий

ввиду малочисленности этой группы пациентов. Повышение субстанции Р у пациентов с ЖК без заболеваний ЖКТ по сравнению с другой группой носило значимый характер, что также свидетельствовало о возможности выявления с помощью этого биомаркера иных, помимо патологии ЖКТ, факторов развития ЖК. Статистически значимые различия показателей в группах представлены на рисунках 8 и 9 ниже.

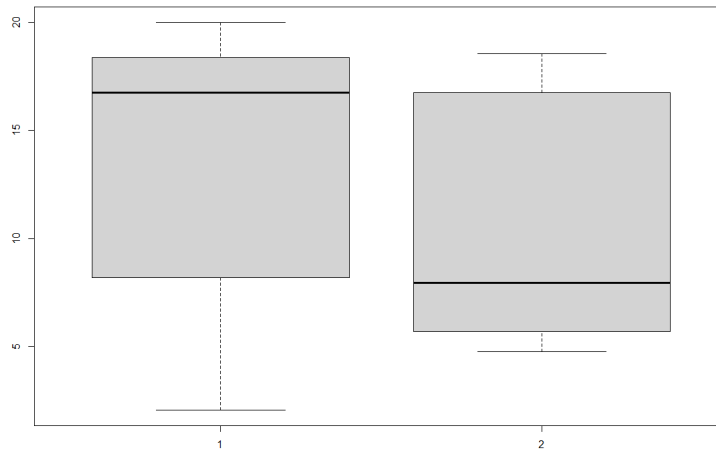


Рисунок 8. Содержание диаминоксидазы у пациентов с ЖК и патологией органов пищеварения (1) по отношению к группе без заболеваний ЖКТ (2), $p = 0,016$.

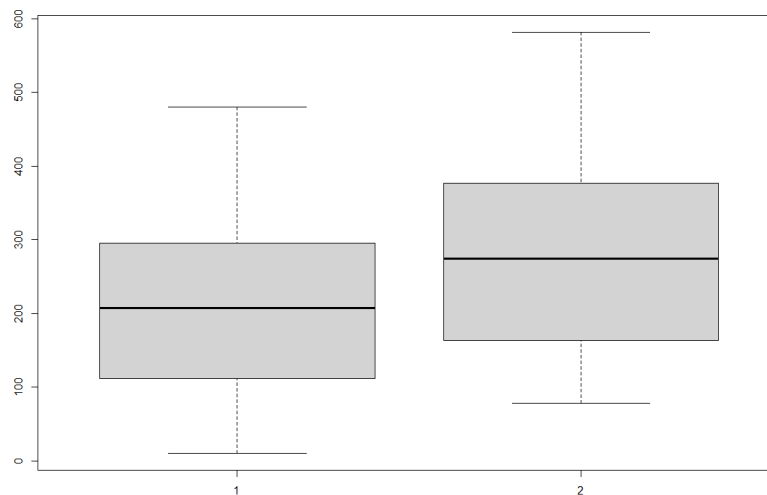


Рисунок 9. Содержание субстанции Р у пациентов с ЖК и патологией органов пищеварения (1) по отношению к группе без заболеваний ЖКТ (2), $p = 0,035$.

У 38 пациентов, страдающих ХК, в анамнезе отмечали различные хронические гинекологические и урологические заболевания. В таблице 29 представлены исследуемые нами показатели в этих подгруппах.

Таблица 29. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ХК, имеющих и не имеющих сопутствующие заболевания урогенитальной системы, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК, не имеющие заболеваний урогенитальной системы (n=59)	Пациенты с ХК и заболеваниями урогенитальной системы (n=38)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	19,96 [4,07- 77,06] *	22,76 [3,92- 102,00] *
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	13,66 [6,97 – 17,73]	16,62 [8,55 – 18,78]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,75 [0,44 – 5,21] *	1,60 [0,33 – 5,80] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	264,23 [155,22 – 303,75]*	290,96 [133,91 – 299,04]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

Анализируя полученные результаты, статистически значимых отличий в подгруппах пациентов с ХК, имеющих урогенитальную патологию, выявлено не было. По отношению к группе сравнения все показатели, кроме диаминоксидазы, имели статистически значимое повышение.

Были сопоставлены концентрации гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р у пациентов, страдающих ХК, в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него (табл. 30).

Таблица 30. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ХК, имеющих и не имеющих сопутствующий АИТ, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК без аутоиммунного тиреоидита (n=83)	Пациенты с ХК и аутоиммунным тиреоидитом (n=14)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	23,92 [4,52 – 43,50] *	34,98 [14,69-79,68]*
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	14,96 [7,70 – 17,80]	17,59 [8,23 – 18,44]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,75 [0,44 – 5,21] *	1,60 [0,33 – 5,80] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04 – 138,16]	208,20 [111,36 – 301,62]*, **	285,13 [221,15 – 341,68]*, **

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов

По отношению к группе сравнения отмечено статистически значимое повышение всех показателей, кроме диаминоксидазы. Как видно из таблицы 35, отмечается тенденция к повышению концентрации гистамина у пациентов с ХК и АИТ по сравнению с группой без АИТ. Повышение концентрации субстанции Р у пациентов с АИТ носило статистически значимый характер (рис.10), что подтверждает вклад нейрогенного воспаления при аутоиммунной патологии.

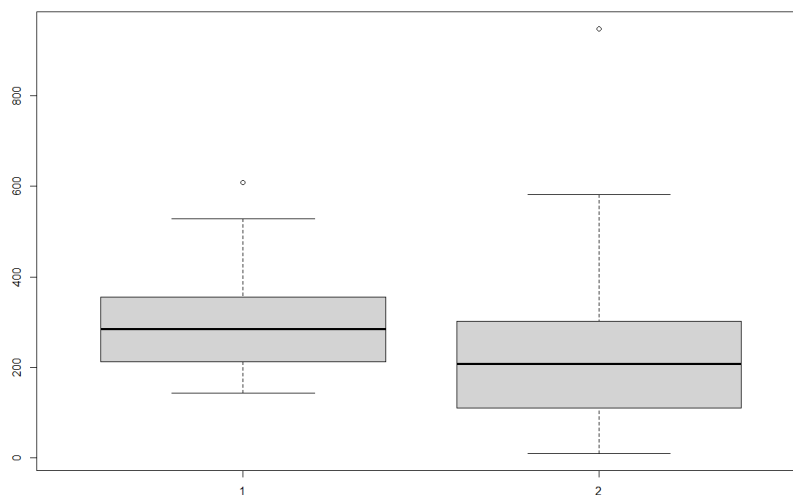


Рисунок 10. Содержание субстанции Р больных ХК и АИТ (1) и группой с ХК без АИТ (2), $p = 0.038$.

Был проведен анализ показателей гистамина, диаминоксидазы и субстанции Р в зависимости от наличия отягощенной по аллергической патологии наследственности, результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ХК, имеющих и не имеющих отягощенную наследственность, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК без отягощенной наследственности (n=63)	Пациенты с ХК и отягощенной наследственностью (n=34)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	28,00 [7,44 – 42,63]*	10,95 [2,66- 46,23]
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	15,47 [7,70 – 18,12]	15,89 [7,82 – 17,96]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,77 [0,60 – 5,29]*	0,98 [0,28 – 6,34]
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	219,47 [119,66 – 298,34]*	225,93 [131,27– 318,61]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

По отношению к группе сравнения обращает внимание статистически значимое повышение уровня гистамина и индекса его регуляции у пациентов с ХК без отягощенной по аллергической патологии наследственности и повышение содержания субстанции Р в обеих группах у пациентов с ХК. Как показано в таблице 31, связи исследованных показателей у пациентов с ХК с наличием отягощенной наследственности выявить не удалось ввиду значительного разброса значений, что подтверждается широким межквартильным диапазоном.

Также была проанализирована взаимосвязь между исследуемыми показателями и анамнестически выявленной пищевой и лекарственной непереносимостью (табл. 32, 33).

По отношению к группе сравнения все показатели в группах пациентов, кроме диаминоксидазы, имели статистически значимое повышение. Согласно представленной таблице выявлена некоторая тенденция повышения субстанции Р у пациентов с ХК и пищевой непереносимостью.

Таблица 32. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ЖК, имеющих и неимеющих в анамнезе пищевую непереносимость, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Больные ЖК без пищевой непереносимости в анамнезе (n=51)	Больные ЖК и пищевой непереносимостью в анамнезе (n=46)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	13,80 [4,07– 42,20]*,**	32,78 [4,98 – 46,23]*,**
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	14,96 [7,75 – 18,12]	16,58 [8,07 – 18,10]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,20 [0,37 – 6,02] *	2,54 [0,39 – 5,43] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	208,38 [107,36 – 298,38]*	264,99 [171,19 – 310,23]*

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов

В этой же группе показано увеличение концентрации гистамина, сопровождаемое двукратным, но статистически незначимым, повышением индекса регуляции гистамина по отношению к другой группе пациентов (рис. 11), что подтверждает выраженную гистаминолиберацию у пациентов с пищевой непереносимостью.

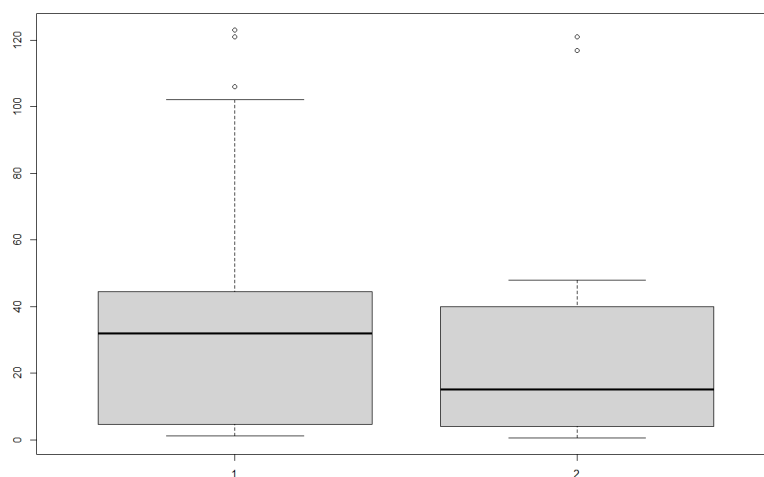


Рисунок 11. Содержание гистамина у больных ЖК с пищевой непереносимостью (1) и без пищевой непереносимости в анамнезе (2). $p = 0,049$.

У 43 пациентов, страдающих ХК, согласно анамнезу, выявлена лекарственная непереносимость, в основном, НПВП и антибактериальных препаратов. В таблице 34 представлена оценка исследуемых показателей и подгруппы больных ХК с имеющейся лекарственной непереносимостью в анамнезе.

Таблица 33. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения, у пациентов, страдающих ХК, имеющих и не имеющих лекарственную непереносимость, Me [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты ХК без лекарственной непереносимости в анамнезе (n=54)	Пациенты ХК с лекарственной непереносимостью в анамнезе (n=43)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	32,78 [5,08 – 43,69] *	15,15 [4,14- 43,00]
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	13,23 [6,92 – 17,73]	16,86 [8,29 – 18,63]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	2,29 [0,46 – 6,49] *	1,05 [0,32 – 5,04]
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	219,87 [109,48– 302,39] *	220,62 [159,33 – 303,40] *

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

При сопоставлении с группой сравнения отмечено статистически значимое повышение концентрации субстанции Р в обеих подгруппах, повышение уровня гистамина и индекса регуляции гистамина в группе пациентов без лекарственной непереносимости. В соответствии с представленной таблицей обращает внимание тенденция к небольшому снижению медианы концентрации гистамина и приближению к показателям группы сравнения индекса его регуляции в подгруппе пациентов ХК с лекарственной непереносимостью, что, вероятно, связано с меньшим влиянием процессов гистаминолиберации при непереносимости лекарственных средств.

В исследовании мы также проанализировали показатели в группе пациентов с хронической крапивницей, которые указывали стресс в качестве

триггера обострения крапивницы. Результаты отражены в таблице 34.

Таблица 34. Концентрация гистамина, диаминоксидазы, субстанции Р и индекс регуляции гистамина в группе сравнения и у пациентов, страдающих ХК с наличием и отсутствием стресса в качестве триггера обострения ХК, Ме [Q25-Q75]

Показатель	Группа сравнения (n=68)	Пациенты с ХК, не указавших стресс в качестве триггера (n=71)	Пациенты с ХК, описывающие стресс в качестве триггера ХК (n=26)
Гистамин, нг/мл	10,93 [2,72 – 17,21]	28,00 [4,38 – 44,13]*	17,45 [7,22– 42,44] *
Диаминоксидаза, нг/мл	11,99 [8,15 – 17,98]	16,75 [8,16– 18,32]	13,05 [6,75– 17,36]
Гистамин/диаминоксидаза	0,82 [0,23 – 2,03]	1,77 [0,36 – 5,74] *	1,49 [0,46 – 5,28] *
Субстанция Р, пг/мл	96,57 [78,04– 138,16]	209,77 [109,52– 297,36] *	268,39 [198,72 – 312,65] **, **

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения, ** $p < 0,05$ между группами пациентов с ХК

По отношению к группе сравнения в обеих группах пациентов отмечено статистически значимое повышение всех показателей, кроме диаминоксидазы. У пациентов, не указывающих стресс как анамнестическую причину обострения ХК, выявлена тенденция к повышению концентрации гистамина в крови. В другой группе обнаружено статистически значимое повышение субстанции Р по сравнению с обследованными лицами без триггера стресс (рис.12).

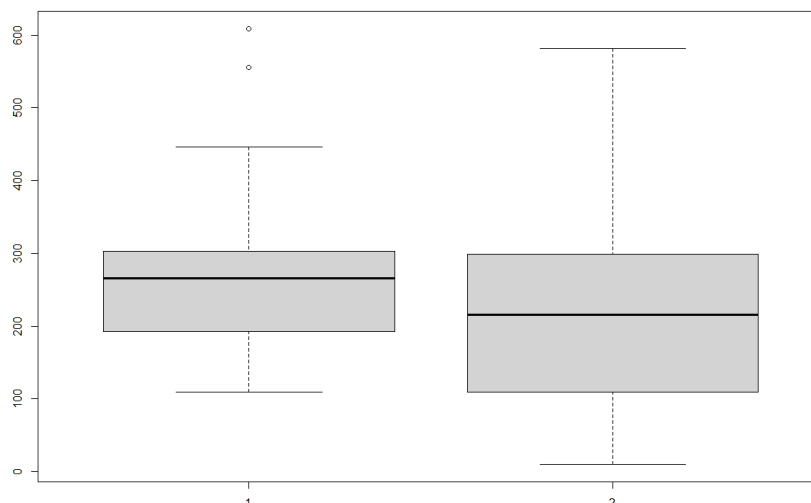


Рисунок 12. Содержание субстанции P у пациентов с ХК и триггером стресс в качестве обострения в анамнезе (1) и группой пациентов, не описывающих стрессовых ситуаций в качестве триггера ХК (2). $p = 0,03$.

Был проведен ROC-анализ, определено пороговое значение концентрации субстанции P, составившее 197,8 пг/мл, при превышении которого возможно рекомендовать углубленное обследование пациентов ввиду высокой вероятности стресс индуцированной хронической крапивницы ($p=0,009$) (рис.13).

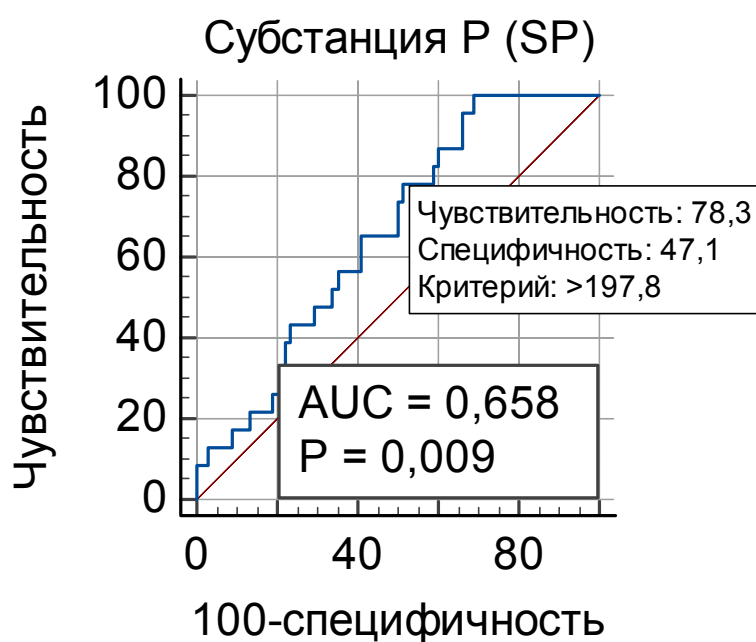


Рис. 13. ROC-кривая концентрации субстанции P у пациентов с наличием и отсутствием стресса в качестве триггера хронической крапивницы.

3.3.4 Оценка влияния сопутствующей патологии, стресса и лабораторных показателей на шанс возникновения хронической крапивницы.

Ввиду высокой коморбидности пациентов для анализа связи сопутствующей патологии и лабораторных показателей на увеличение шанса возникновения хронической крапивницы была построена мультивариантная регрессионная модель, включавшая пол, возраст, имеющуюся в анамнезе патологию (аллергический ринит, АИТ, заболевания ЖКТ, урогенитальная патология), пищевую, лекарственную непереносимость, наличие триггера стресс, а также показатели гистамина, диаминооксидазы, субстанции Р у лиц контрольной группы и пациентов с ХК.

Мультивариантная модель была использована для оценки совместного взаимодействия переменных и определения степени влияния включенных в модель предикторов на зависимую переменную.

Было выявлено, что повышение концентрации субстанции Р, наличие стрессового фактора и сопутствующие заболевания - аллергический ринит, патология ЖКТ, лекарственная непереносимость - были статистически значимо ассоциированы с увеличением шанса возникновения ХК (табл. 35). Параметры, характеризующие модель - $P = 0.0000$, $R\text{-squared} = 0.7019$, $Adj\ R\text{-squared} = 0.6737$.

Таблица 35. Характеристика мультивариантной модели, оценивающей шанс возникновения ХК.

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	P	95% доверительный интервал
Пол	- 0,040	0,052	0,442	- 0,143 – 0,063
Возраст	0,000	0,002	0,960	-0,004 – 0,005
Аллергический ринит	0,257	0,058	0,000	0,141 – 0,372
АИТ	-0,121	0,093	0,196	-0,304 – 0,062
Лекарственная непереносимость	0,233	0,059	0,000	0,117 – 0,349
Отягощенная наследственность	0,021	0,068	0,762	-0,114 – 0,155
Пищевая непереносимость	0,115	0,062	0,068	-0,008 – 0,238

Продолжение табл.35.				
Патология ЖКТ	0,328	0,056	0,000	0,217 – 0,439
Патология уrogenитальной системы	0,062	0,061	0,312	-0,059 – 0,182
Стресс	-0,129	0,053	0,018	-0,234 - -0,023
Гистамин	0,001	0,001	0,930	-0,002 – 0,002
Диаминоксидаза	-0,001	0,006	0,860	-0,012 – 0,010
Гистамин/диаминоксидаза	0,009	0,014	0,504	-0,018 – 0,036
Субстанция Р	0,001	0,0002	0,000	0,001 – 0,002

Следующим шагом регрессионного анализа был метод пошаговой селекции путем автоматического последовательного включения сопутствующих заболеваний, состояний и триггеров для выбора наиболее значимых факторов, влияющих на шанс развития хронической крапивницы. Таким образом, для идентификации наилучшей комбинации переменных для включения в модель был проведен дополнительный скорректированный (adjusted) анализ методом логистической регрессии, где был использован прием прямого включения (forward selection), при котором переменные последовательно включались в модель при условии, что предикторы имели $p < 0,05$. Были выявлены 3 предикторных переменных - субстанция Р, патология ЖКТ, наличие стрессового фактора - для включения в регрессионную модель. Мультивариантная модель логистической регрессии представлены в таблице 36. Параметры, характеризующие модель - $P = 0.0001$, $Pseudo R^2 = 0.6128$.

Таблица 36. Характеристика множественной логистической регрессионной модели, оценивающей шанс возникновения ХК.

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	P	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Субстанция Р	0,022	0,004	0,0001	1,022	1,013 – 1,031
Патология ЖКТ	4,443	0,758	0,0001	85,108	19,26 – 376,14
Стресс	-2,452	0,709	0,001	0,086	0,021 – 0,346

Эффективность модели, включавшей предикторные факторы возникновения ХК, была оценена путем построения ROC кривой с $AUC = 0,95$, что является признаком очень хорошей модели (рис.14).

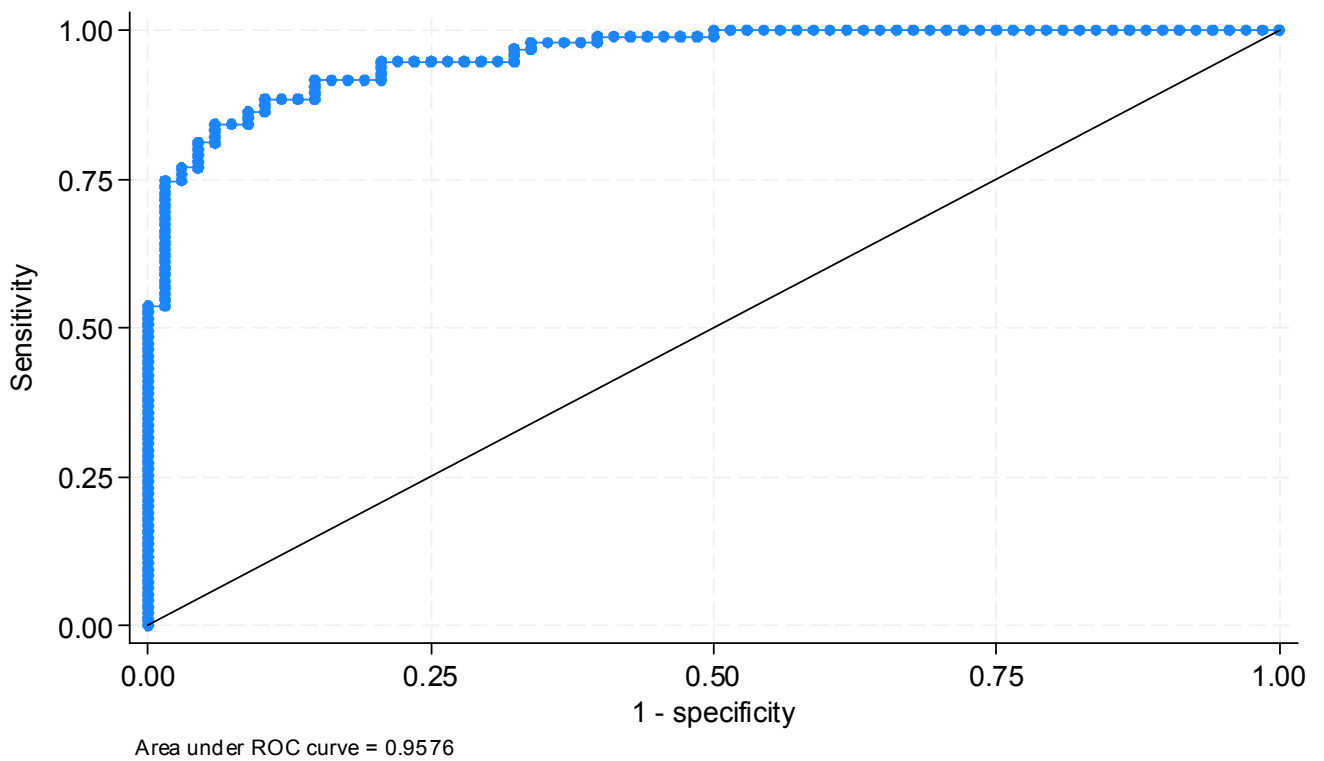


Рисунок 14. ROC-кривая множественной логистической регрессионной модели, оценивающей шанс возникновения ХК.

В окончательной многомерной модели были идентифицированы три фактора, независимо ассоциированные с хронической крапивницей ($p < 0,05$). Рассчитано, что при увеличении концентрации субстанции Р на 1 пг/мл шанс возникновения ХК увеличивался в 1,02 раза (95% ДИ 1,013 – 1,031; $p = 0,0001$), при наличии сопутствующей патологии ЖКТ в 85,1 раза (95% ДИ 19,26 – 376,14; $p = 0,0001$), при наличии у пациента стрессовой ситуации в качестве триггера ХК в 11,6 раза (1/0,086) (95% ДИ 0,021 – 0,346; $p = 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общеизвестно, что главным медиатором эффекторной фазы хронической крапивницы является гистамин, в основном, синтезируемый тучными клетками и базофилами и высвобождающийся из их гранул в результате воздействия различных триггеров. Дефицит диаминоксидазы, фермента, ответственного за деградацию гистамина в кишечнике, приводит к накоплению гистамина и, как следствие, клиническим проявлениям ХК. Показано, что нейротрансмиттер субстанция Р может быть одним из медиаторов активации тучных клеток и базофилов, вызывая гистаминолиберацию при ХК. Выполненное исследование было направлено на изучение роли диаминоксидазы, гистамина и субстанции Р в качестве возможных диагностических и прогностических биомаркеров ХК.

В исследование были включены 165 человек, от 18 до 68 лет, 76 женщин, 89 мужчин, из них 97 пациентов страдали хронической крапивницей. Диагноз хронической крапивницы устанавливали с использованием материалов согласительного документа EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2018 г.; T. Zuberbier, W. Aber, R. Asero et al., 2018 г. [166] и федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению крапивницы 2019 г. [8]. Для досконального сбора анамнеза и жалоб пациентов с хронической крапивницей была разработана анкета (Приложение 1), включавшая вопросы о наличии различной сопутствующей патологии и отеков, состоянии кожных покровов, применении лекарственных препаратов с целью поиска триггеров крапивницы и оценки эффективности проводимой терапии. Группу сравнения составили 68 здоровых людей, не страдающих ХК и не имеющих в анамнезе сведений об аллергической патологии.

Средний возраст в группе пациентов, страдающих хронической крапивницей, был 41.10 ± 12.52 , 45 из них были мужчины (46,4%) и 52 женщины (53,6%). Выявлено, что в возрасте до 30 лет включительно преобладали мужчины. Начиная с возрастного диапазона от 31 до 60 лет, ХК у женщин встречалась значительно чаще, чем у мужчин, с тенденцией к выравниванию в возрасте старше 60 лет. Наши данные согласуются с исследованиями Борзовой Е.Ю. [2], Fricke J. [55] и противоречат результатам, представленным в

диссертации Колхиrom П.В. [4] о преобладании женщин во всех возрастных группах.

Продолжительность заболевания ЖК колебалась от 1,5 месяцев до 30 лет. Медиана длительности составила 4,0 года (0,5 – 9,0), что сопоставимо с данными других исследователей: Борзовой Е.Ю. [2], O'Donnell В.Ф. [114], Maurer М. [104].

Среди сопутствующей патологии выявлены заболевания пищеварительной системы (84%), аллергические заболевания (аллергический ринит 57% и бронхиальная астма 15%) и заболевания ЛОР-органов (13%), что совпадает с данными других исследователей, однако в нашей работе значительную часть (39%) составляли пациенты с сопутствующей патологией урогенитальной системы, что не отмечалось другими авторами [2].

Влияние многочисленных причин развития хронической крапивницы, различные патогенетические механизмы, лежащие в ее основе и до конца не охарактеризованные, обуславливают гетерогенность этого заболевания. В силу вышеуказанных причин высока вероятность неоднородности группы пациентов с ЖК, что может объяснить и разнонаправленность изменений лабораторных показателей, наблюдаемых в нашем исследовании. Большинство изученных параметров в группе пациентов имело высокое стандартное отклонение, в связи с чем частотный анализ либо выделение подгрупп по лабораторным данным были более показательными для выявления особенностей течения крапивницы.

При обследовании пациентов обнаружено статистически значимое снижение уровня гемоглобина у мужчин с ЖК, что было выявлено ранее в исследованиях других авторов [4, 62] и, возможно, является следствием длительного хронического воспалительного процесса. Все показатели клинического анализа крови у пациентов с ЖК не выходили за рамки референтных значений, однако обращало внимание высокое стандартное отклонение у большинства показателей, что подтверждало высокую гетерогенность группы.

При оценке биомаркеров воспаления выявлено повышение эозинофильно-катионного белка и общего IgE, что было отмечено и другими исследователями

[34, 44, 65, 67]. Полученные результаты, по мнению ряда авторов [65, 126, 129], свидетельствовали не только об атопии, но и об аутореактивности. В отличие от данных Колхира В.П. [4] у пациентов с ХК в нашем исследовании не было выявлено повышения СРБ и СОЭ, маркеров системного воспаления.

Для получения скрининговой информации о системном воспалительном процессе у пациентов, страдающих ХК, были проанализированы расчетные показатели отношения нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и тромбоцитов к лимфоцитам (NLR, ELR, BLR и PLR) [31, 52]. Отсутствие значимых различий у пациентов с ХК по отношению к группе сравнения свидетельствовало о том, что эти показатели, используемые, в основном, для характеристики системного воспалительного ответа при септических поражениях, невозможно использовать для оценки состояния пациентов с ХК.

При оценке цитокинового звена в нашем исследовании средние показатели концентрации интерлейкина 4 и интерлейкина 6 не выходили за рамки референтных значений. По данным литературы в некоторых исследованиях сообщалось о снижении концентрации этих цитокинов в сыворотке крови [5, 49]. Тем не менее, в других работах показано, что концентрация интерлейкина 4 и интерлейкина 6 в сыворотке пациентов с ХК были выше, чем у здоровых людей [11, 69]. Известно, что гистамин опосредует усиление секреции цитокинов 2-го типа иммунного ответа, таких как интерлейкина 4, что приводит к смещению баланса в сторону Т-хелперного 2 ответа [7, 49]. Интерлейкин 4, ведущий цитокин 2-го типа иммунного ответа, который синтезируется базофилами и Т-лимфоцитами 2 [6], был повышен у трети пациентов, страдающих ХК. В целом по группе пациентов с ХК не было отмечено выраженного увеличения содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, вероятно, ввиду, в основном, местного синтеза этих медиаторов в тканях, что не позволяет использовать эти показатели для диагностики и прогноза течения заболевания.

Спонтанная активация базофилов была повышена у 15% пациентов, у трети больных ХК выявлено увеличение Т-клеток с экспрессией CRTH2, что соотносится с результатами Синельниковой Н.А. [7]. Согласно частотному

анализу у пациентов с ХК значимо чаще наблюдалось повышенное количество Т-лимфоцитов 2-го типа. Несмотря на отсутствие выходящих за верхнюю границу референтных интервалов средних показателей содержания Т-лимфоцитов 2 и спонтанной активации базофилов в группе лиц с ХК, выявлено, что у трети пациентов был зарегистрирован измененный проаллергический тип иммунного ответа, характеризуемый повышенным относительным количеством Т-лимфоцитов 2-го типа и/или увеличенной спонтанной активацией базофилов.

При исследовании гистамина, диаминооксидазы и субстанции Р были выявлены следующие закономерности. По отношению к группе сравнения у пациентов с ХК выявлено статистически значимое повышение концентрации гистамина, что отмечалось в исследованиях, проведенных ранее [39, 138]. При выполнении ROC-анализа нами была определена пороговая концентрация гистамина, которая составила 18 нг/мл, при превышении которой, с чувствительностью 56% и специфичностью 84% возможно было лабораторно подтвердить диагноз хронической крапивницы.

Значимых изменений концентрации диаминооксидазы в сыворотке крови пациентов и условно здоровых лиц в нашем исследовании не получено. В работе А. Wagner [151] было установлено снижение уровня диаминооксидазы у пациентов с ХК в отличие от исследования Refaat [121], где выявлено повышение концентрации диаминооксидазы в крови. Аналогично противоречивы данные получены и об определении активности диаминооксидазы. Некоторыми авторами была выявлена более низкая активность этого фермента в крови у пациентов с ХК по отношению к группе сравнения [76, 100, 112], но в исследовании Cho в 2013 году активность ДАО была одинаковой во всех исследованных группах [39].

У пациентов с ХК выявлено статистически значимое повышение концентрации субстанции Р в сыворотке крови. Пороговое значение субстанции Р при проведении ROC-анализа составило 179,7 пг/мл, превышение которого с чувствительностью исследования 65% и специфичностью 87% позволяло лабораторно подтвердить диагноз хронической крапивницы. При обзоре литературы были обнаружены результаты нескольких исследований, в которых

определяли субстанцию Р в сыворотке крови пациентов с ХК. В ряде работ (Başak et al. [26], Fadaee et al. [53], Metz et al. [108] и Zheng et al. [162]) выявлен повышенный уровень субстанции Р у пациентов с ХК. В исследовании Javad Fadaee в 2020 г. [53] показано, что концентрация субстанции Р у пациентов с ХК был в два раза выше, чем у здоровых. Basak P.Y., изучая несколько нейропептидов в своем исследовании 2014 года, выявил значимое (также в два раза) повышение субстанции Р у пациентов с ХК [26]. Metz M. в том же году показал значительное (в четыре раза) увеличение концентрации субстанции Р у пациентов с ХК по сравнению со здоровыми [108]. Zheng W. в 2016 г изучал влияние субстанции Р на базофилы и подтвердил повышение циркулирующего SP (в 3 раза) у пациентов с ХК [162]. Однако в других работах [107, 143] не было обнаружено разницы между уровнями субстанции Р у больных крапивницей и в группе здоровых людей.

Следует отметить неблагоприятное значение эозинопении и базопении у пациентов с ХК. В нашем исследовании у пациентов в обострении выявлена высокая частота эозинопении (в 2 раза по сравнению с ремиссией заболевания) и, особенно, базопении (в 5 раз по сравнению с ремиссией заболевания), что было статистически значимо. Максимальные уровни медианы гистамина были выявлены при эозинопении, а субстанции Р отмечены при эозинопении и базопении, что вероятно, было обусловлено выраженностью воспалительного процесса, при котором эозинофилы и базофилы мигрировали в ткани. Повышение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и снижение количества эозинофилов у пациентов с ХК, потребовавших для купирования рецидива заболевания назначения системных кортикостероидов, носило статистически значимый характер. Таким образом, воспалительные изменения в клиническом анализе крови, эозинопения и базопения во многом характеризовали тяжесть заболевания. Известно, что базопения коррелирует с выраженностью воспалительного процесса [4]. Мало изучена роль эозинофилов при крапивнице, хотя эозинопению подтверждали и другие исследователи [13, 89], также объясняя это механизмом рекрутирования клеток в кожу во время активного процесса. В

исследовании Макиуа М.А. и др. [99] не было выявлено корреляции между абсолютным числом эозинофилов и концентрацией ЭЖБ в сыворотке крови, как и в нашем исследовании. Наши данные о снижении количества базофилов в остроте процесса согласуются с результатами Sauer M. с соавторами [127]. Авторы также отмечали снижение общего числа эозинофилов при более низком уровне IgE [127], что заставляет по-новому взглянуть на роль эозинофилов при IgE-опосредованном воспалении. Высокая концентрация гистамина и субстанции Р даже вне периода обострения свидетельствуют о том, что воспалительный процесс у пациентов с ХК продолжается непрерывно.

У пациентов, страдающих ХК, был подробно собран анамнез заболевания, жизни. Были оценены взаимосвязи гистамина, диаминооксидазы, субстанции Р с часто встречающейся по данным литературы [4, 105] сопутствующей патологией у пациентов с ХК, в частности заболеваниями органов пищеварения, аллергическим ринитом, аутоиммунным тиреоидитом, пищевой и лекарственной непереносимостью.

У пациентов с ХК и анамнестическими данными о пищевой непереносимости имело место статистически значимое повышение гистамина по сравнению с пациентами без пищевой непереносимости, что свидетельствовало о преобладании процессов гистаминолиберации у пациентов с гиперчувствительностью к пищевым продуктам, что подтверждается данными ряда авторов [39, 138].

Аналогичных данных у пациентов с лекарственной непереносимостью получено не было, что можно объяснить меньшим влиянием процессов гистаминолиберации при гиперчувствительности к лекарственным средствам. Различий в концентрации диаминооксидазы между группами пациентов с наличием и отсутствием лекарственной непереносимости не получено, несмотря на имеющиеся литературные данные о наличии идентифицированных полиморфизмов в гене диаминооксидазы, связанных с ее активностью в сыворотке [58, 98] и гиперчувствительностью к НПВП [10].

В нашем исследовании не выявлено различий в концентрации гистамина,

диаминоксидазы и субстанции Р у пациентов с наличием/отсутствием урогенитальной патологии и отягощенной/спокойной наследственности по аллергической патологии.

У пациентов с аллергическим ринитом и ХК значимых различий исследованных показателей от группы лиц без АР не обнаружено. В исследовании Aghili A., сообщалось о снижении уровня диаминоксидазы у пациентов с АР [9], что не было подтверждено на нашей группе пациентов. У пациентов без аллергической патологии в нашей работе выявлена тенденция увеличения концентрации субстанции Р, что позволяло предположить неаллергическую природу патогенеза крапивницы в этой группе. В то же время в исследовании Zhou Y. с соавт. [164] у пациентов, страдающих аллергическим ринитом, было отмечено повышение концентрации субстанции Р, что противоречит нашим данным.

У пациентов, страдающих АИТ и ХК, также было обнаружено повышение концентрации субстанции Р, что, вероятно, связано с участием нейрогенного компонента в аутоиммунном воспалительном процессе.

Обращала внимание тенденция к снижению концентрации гистамина и статистически значимое повышение концентрации диаминоксидазы у пациентов, страдающих ХК с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта. В исследовании Yusuke Honzawa диаминоксидазу рассматривали в качестве маркера целостности слизистой оболочки [70], что согласуется с результатами нашего исследования. Статистически значимое повышение субстанции Р в нашем исследовании у пациентов с ХК без заболеваний ЖКТ по сравнению с другой группой свидетельствовало о возможности выявления с помощью этого биомаркера иных, помимо патологии ЖКТ, факторов развития ХК. При обзоре литературы вызвала интерес экспериментальная работа, в которой проведено одновременное исследование субстанции Р и диаминоксидазы [155] при стресс индуцированном синдроме раздраженного кишечника у крыс. Было отмечено повышение концентрации SP и диаминоксидазы в экспериментальной группе. Возможно, увеличение концентрации диаминоксидазы свидетельствовало о

нарушении эпителиального барьера, а повышение концентрации субстанции P – о воздействии стрессорного фактора.

В нашем исследовании при сборе анамнеза у ряда пациентов были отмечены жалобы о том, что стрессовая ситуация влияла на ухудшение течения ХК. У пациентов, описывающих стресс в качестве триггера хронической крапивницы, выявлена тенденция к снижению концентрации гистамина и диаминооксидазы и статистически значимое повышение концентрации субстанции P. При проведении ROC-анализа определено пороговое значение концентрации субстанции P, составившее 197,8 пг/мл, что позволяло рекомендовать пациентам углубленное обследование возможно ввиду высокой вероятности стресс индуцированной хронической крапивницы. В нашем исследовании не было выявлено различий уровня субстанции P у пациентов в обострении и ремиссии. В исследованиях ряда авторов (Memet B. (2021), Schut C. (2020)) субстанция P была связана не с активностью крапивницы, а с тяжестью депрессии [107, 132]. Авторы предположили возможную причинно-следственную связь между ХК и психологическим дистрессом и призвали к дальнейшим исследованиям, чтобы подтвердить, является ли повышенный уровень стресса у ХК причиной или результатом их высокого уровня заболеваемости [132].

При проведении корреляционного анализа была получена умеренная статистически значимая обратная взаимосвязь между гистамином и диаминооксидазой как в группе здоровых лиц, так и среди пациентов с ХК. Взаимосвязь этих лабораторных маркеров, исследованных в периферической крови, косвенно отражает процессы, протекающие местно в тканях. Выявленная статистически значимая прямая взаимосвязь между нейротрансмиттером субстанцией P и диаминооксидазой подтверждает существующую гипотезу оси кишечник-мозг-кожа. SP является ключевым фактором, который первым реагирует на стрессорный фактор и вносит вклад в протекающее в коже воспаление с нейрогенным компонентом. Параллельно с активацией по механизму обратной связи могут запускаться механизмы, ограничивающие воспаление, в том числе, интенсивная деградация провоспалительного медиатора

гистамина при увеличении синтеза и продукции диаминоксидазы.

Учитывая коморбидность больных хронической крапивницей и неоднозначные результаты исследования лабораторных показателей в различных подгруппах пациентов с сопутствующей патологией, был проведен анализ независимого влияния хронических заболеваний, стресса и лабораторных биомаркеров на шанс развития хронической крапивницы. Для независимой оценки различных показателей была построена мультивариантная регрессионная модель. Выявлено, что повышение концентрации субстанции P, наличие стрессового фактора и сопутствующие заболевания, такие как аллергический ринит, патология желудочно-кишечного тракта, лекарственная непереносимость были статистически значимо ассоциированы с увеличением шанса возникновения ХК. Для оценки степени влияния различных изученных факторов применена мультивариантная регрессионная модель с прямым последовательным включением статистически значимых переменных. Были идентифицированы три прогностических фактора – величина субстанции P, наличие патологии ЖКТ и стрессовой ситуации – для включения в регрессионную модель. В результате регрессионного анализа было выявлено, что при увеличении концентрации субстанции P на 1 пг/мл шанс возникновения ХК увеличивался в 1,02 раза, при наличии сопутствующей патологии ЖКТ в 85,1 раза, стрессовой ситуации в качестве триггера ХК в 11,6 раза. Полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями о преобладании у пациентов с хронической крапивницей патологии пищеварительной системы [2, 4, 55, 105] и о возможном участии стресса в качестве триггера крапивницы [5]. Данные о повышении концентрации SP у пациентов с обострением крапивницы в результате стрессовой ситуации свидетельствуют о возможности использования нейротрансмиттера субстанции P в качестве биомаркера для выявления триггера ХК. Лабораторное подтверждение воздействия стрессового фактора позволит повлиять на течение заболевания, купируя стресс психотерапевтическими методами или лекарственными препаратами.

Таким образом, была достигнута цель диссертационной работы по

определению значимости субстанции P, диаминооксидазы, гистамина в качестве новых диагностических и прогностических лабораторных маркеров хронической крапивницы. Наибольшее значение для диагностики крапивницы выявлено для гистамина и субстанции P, использование определения которых дает возможность лабораторного подтверждения крапивницы. Повышение в кровотоке субстанции P свидетельствует о наличии стрессового фактора в качестве триггера заболевания, что делает возможным изменение терапии для достижения более устойчивого эффекта. Повышение концентрации диаминооксидазы в периферической крови выявлено в группе пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, что, вероятно, свидетельствует о повреждении эпителиального барьера. Согласно статистической модели прогностическими факторами риска развития хронической крапивницы являются как анамнестические показатели – патология желудочно-кишечного тракта и наличие стрессовой ситуации, так и лабораторный биомаркер субстанции P. В настоящий момент в диагностический алгоритм при хронической крапивнице входит только клинический анализ крови и определение концентрации С-реактивного белка. Расширение панели скрининговых тестов за счет оценки гистамина и субстанции P, уточняя патогенез заболевания, позволит улучшить дифференциальную диагностику крапивницы и выявить пациентов со стресс индуцированной крапивницей для назначения патогенетической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Определены средние концентрации гистамина (10,93 [2,72 – 17,21]), диаминооксидазы (11,99 [8,15 – 17,98]), субстанции P (96,57 [78,04– 138,16]) в сыворотке крови у практически здоровых взрослых, не страдающих хронической крапивницей (группа сравнения).

2. У пациентов с хронической крапивницей выявлено более чем двукратное повышение медианы субстанции P ($p=0,0001$) и гистамина ($p=0,005$) по отношению к группе сравнения. Средние концентрации диаминооксидазы у пациентов с крапивницей не были повышены по отношению к группе сравнения.

3. При проведении ROC анализа у пациентов, страдающих хронической крапивницей выявлено статистически достоверное повышение нейротрансмиттера субстанции P с пороговым значением 179,7 пг/мл, при специфичности 87% и чувствительности 65%, что свидетельствует о значимости нейрогенного воспаления в патогенезе этого заболевания.

4. Для подтверждения диагноза хронической крапивницы значимым лабораторным показателем является концентрация гистамина, превышающая пороговое значение 18 нг/мл, со специфичностью 84% и чувствительностью 56% ($p=0,003$) определенная при построении ROC кривой.

5. Изменения в клиническом анализе крови (увеличение содержания лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов), эозинопения и базопения характерны для обострения хронической крапивницы.

6. У пациентов, страдающих хронической крапивницей, выявлено повышение общего IgE, эозинофильного катионного белка, при этом концентрация С-реактивного белка и СОЭ оставались в пределах референтных значений даже при обострении хронической крапивницы.

7. При анализе мультивариантной регрессионной модели идентифицированы три клинико-лабораторных фактора, ассоциированные с риском возникновения хронической крапивницы. Риск увеличивается при наличии сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, при выявлении

в анамнезе у пациента стрессовой ситуации в качестве триггера хронической крапивницы, при повышении уровня субстанции Р.

8. У пациентов с хронической крапивницей субстанция Р является биомаркером стресс индуцированной крапивницы – при превышении порогового значения показателя более 197,8 пг/мл необходимо проведение углубленного обследования для подтверждения этого диагноза, что послужит основанием для оптимизации лечения.

9. У пациентов с пищевой непереносимостью в качестве триггера хронической крапивницы не было выявлено изменения концентрации диаминооксидазы в сыворотке крови, что не позволяет рекомендовать этот биомаркер для назначения ограничительных диет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВРАЧАМ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ВРАЧАМ АЛЛЕРГОЛОГАМ- ИММУНОЛОГАМ.

1. Для дополнения диагностики хронической крапивницы у взрослых рекомендуется использовать показатели гистамина и субстанции Р.

2. При подозрении на стресс индуцированную крапивницу предлагается оценка субстанции Р в сыворотке крови, при повышении которой целесообразно направить пациента на обследование к психологу или психотерапевту.

3. Исследование диаминооксидазы в сыворотке крови не показало значимости при пищевой непереносимости, что не позволяет использовать этот маркер для ограничения рациона пациентов, страдающих хронической крапивницей.

4. В программы повышения квалификации врачей лабораторной диагностики, аллергологов-иммунологов, терапевтов рекомендуется включить цикл лекций и практических занятий по клинико-лабораторной диагностике хронической крапивницы у взрослых.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой для дальнейшей разработки темы является расширение группы пациентов, страдающих хронической крапивницей, для определения референтных интервалов концентрации диаминооксидазы, субстанции Р и гистамина. Представляет интерес включение определения субстанции Р в скрининг при других заболеваниях, помимо хронической крапивницы, триггером которых является стресс. В этой связи перспективно исследование субстанции Р у представителей опасных профессий в качестве биомаркера стресса. Спасатели, пожарные, военнослужащие с повышенными уровнями субстанции Р могут требовать наблюдения и при необходимости направления на консультацию психотерапевта для профилактики развития различных стресс индуцированных заболеваний, в том числе хронической крапивницы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ХК – хроническая крапивница

ТК – тучная клетка

ЭКБ – эозинофильный катионный белок

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

АГП – антигистаминные препараты, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ИФА – иммуноферментный анализ

ДАО - диаминооксидаза

SP - Substance P, Субстанция P

IgE – иммуноглобулины класса E

IgG – иммуноглобулины класса G

СРБ – CRP, С-реактивный белок

ANA - Antinuclear antibody, антинуклеарные антитела

FCεRI или FCεRIa - Fc-эпсилон RI, высокоаффинный IgE-рецептор

FcεRIα напрямую связывает IgE с высокой аффинностью

NO - оксид азота

TRP - Transient-receptor-potential-channel, йонные каналы, подсемейства TRPA1 и TRPV1

CGRP - Calcitonin-gene-related-peptide, кодируемый геном кальцитонина пептид

VIP - Vasoactive Intestinal Peptide, вазоактивный интестинальный пептид

MRGPR - Mas-рецепторы G-связанных белков

NLRP - NOD-like-receptor-protein, NOD-подобные рецепторы, подсемейство

NLRP3 (NACHT-LRR-PYD-containing protein-3)

MPV - средний объем тромбоцитов

ECM - компоненты внеклеточного матрикса

MMPs - матриксных металлопротеиназ

TF - тканевой фактор

EOTAXIN (эотаксин, фактор хемотаксиса эозинофилов)

NAP-1 - neutrophil activating protein-1, нейтрофил-активирующий белок-1, фактор хемотаксиса нейтрофилов

PF-4 - platelet factor-4, тромбоцитарный фактор-4

PAF - platelet-activating factor, фактор активации тромбоцитов

RANTES - regulation on activation of normal T-cell expression and secretion, регулирующий активацию, экспрессию и секрецию нормальных Т-клеток.

IFN- γ – интерферон гамма

IL – интерлейкин

Th – Т-хелперы

CD – кластер дифференцировки, cluster of differentiation

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген, human leukocyte antigen

IL – интерлейкин, interleukin

Me – среднее значение

SD – среднеквадратическое отклонение

TGF – трансформирующий фактор роста, transforming growth factor

TLR – толл-подобные рецепторы

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа, tumor necrosis factor- α

Treg – regulatory T-cell, регуляторные Т-клетки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борзова, Е. Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц / Е. Ю. Борзова // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 5-13.
2. Борзова, Е. Ю. Клинико-патогенетические особенности аутоиммунной формы хронической крапивницы: специальность 14.00.36: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Борзова Елена Юрьевна. – Москва. – 2004. – 29 с.
3. Диагностика гиперчувствительности методом проточной цитометрии : Учебно-методическое пособие / Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина, Н.И. Давыдова [и др.]. – Санкт-Петербург: ИПЦ "Измайлово". – 2022. – 91 с.
4. Колхир, П. В. Разработка эндотипической классификации хронической спонтанной крапивницы на основании изучения комплекса биомаркеров с персонифицированным подходом к терапии: специальность 14.01.10 "Кожные и венерические болезни": автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Колхир Павел Владимирович. – Москва. – 2016. – 22 с.
5. Орлова, Е.А. Клинико-иммунологическая характеристика различных форм хронической крапивницы (диагностика, патогенетические аспекты, лечение): специальность 14.03.09 " Клиническая иммунология, аллергология" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Орлова Екатерина Александровна– Москва. – 2013. – 22 с.
6. Симбирцев, А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. // Российский медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2021. – № 1. – С. 32–37.
7. Синельникова, Н.А. Хроническая крапивница в детском возрасте, Иммунопатология хронической крапивницы у детей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // Медицинская иммунология, СПб. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 203–214.
8. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница / И.В. Данилычева, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс [и др.] // Российский аллергологический журнал. –

2018. – T. 15, № 5. – C. 47–62.
9. Aghili, A. Predictive Value of the Serum Diamine Oxidase Level in the Diagnosis of Seasonal Allergic Rhinitis/ A. Aghili, A. Rezaeian // *Iran J Immunol.* – 2022. – Vol.19, N 4. – P.395–403.
 10. Agúndez, J.A.G. The diamine oxidase gene is associated with hypersensitivity response to non-steroidal anti-inflammatory drugs / J.A.G. Agúndez, P. Ayuso, J.A. Cornejo-García, M. Blanca, M.J. Torres, I. Doña [et al.] // *PLoS One.* – 2012. Vol.7, N 11. – P. 47571.
 11. Alasandagutti, M.L. Role of IFN- γ and IL-6 cytokines and their association in determining susceptibility to chronic idiopathic urticaria / M.L. Alasandagutti, M. Ponnana, R. Sivangala, S. Thada, L. Joshi, H. Hussain [et al.] // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2014. – Vol. 18, N. 12. P. 804– 809.
 12. Altinoz, A.E. A cohort study of the relationship between anger and chronic spontaneous urticaria / A.E. Altinoz, N. Taskintuna, S.T. Altinoz, S. Ceran // *Adv Ther.* – 2014. Vol.31, N 9. P. 1000–1007.
 13. Altrichter, S. The role of eosinophils in chronic spontaneous urticaria / S. Altrichter, S. Frischbutter, J.S. Fok, P. Kolkhir, Q. Jiao, P.S. Skov [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. N 145. P. 1510–1516.
 14. Altrichter, S. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? / S. Altrichter, H.J. Peter, D. Pisarevskaja, M. Metz, P. Martus, M. Maurer // *PLoS One.* – 2011. –Vol. 6, N 4. – P. 14794.
 15. Amsler, E. Chronic urticaria and hormones: Is there a link? / E. Amsler, F. Augey, A. Soria, I. Boccon-Gibod, M.S. Doutre, P. Mathelier-Fusade [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30, N 9. P. 1527–1530.
 16. Andersson, T. Human in vivo cutaneous microdialysis: estimation of histamine release in cold urticaria / T. Andersson, K. Wardell, C. Anderson. // *ActaDermVenereol.* –1995. – Vol. 75, N. 5. – P. 343–347.
 17. Asero, R. D – dimer plasma levels parallel the clinical response to omalizumab in patients with severe chronic spontaneous urticaria / R. Asero, A.V. Marzano, S.

- Ferrucci, M. Cugno // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2017. – N. 172. – P. 40–44.
18. Assad, S. Role of sex hormone levels and psychological stress in the pathogenesis of autoimmune diseases / S. Assad, H.H/ Khan, H. Ghazanfar, Z.H. Khan, S. Mansoor, M.A. Rahman [et al.] // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9, N. 6. – P. 1315.
 19. Bailey, E., An update on childhood urticaria and angioedema / E. Bailey, M. Shaker // *Current Opinion in Pediatrics.* – 2008. – N. 20. – P. 425–430.
 20. Baioumy, S.A. Assessment of circulating FCεRIa in Chronic Spontaneous Urticaria patients and its correlation with clinical and immunological variables / S.A. Baioumy, M.M. Esawy, M.A. Shabana // *Immunobiology.* – 2018. Vol. 223, N. 12. – P. 807–811.
 21. Ballmer-Weber, B.K. Allergen recognition patterns in walnut allergy are age dependent and correlate with the severity of allergic reactions / B.K. Ballmer-Weber, J. Lidholm, L. Lange [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. – Vol.7, N. 5. – P. 1560-1567.
 22. Ballmer-Weber, B.K. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study / B.K. Ballmer-Weber, J. Lidholm, M. Fernández-Rivas [et al.] // *Allergy.* – 2015. – N.70. – P. 391-407.
 23. Balp, MM. The impact of chronic urticaria from the patient's perspective: a survey in five European countries / M.M. Balp, J. Vietri, H. Tian, G. Isherwood // *Patient.* – 2015. – Vol. 8, N. 6. – P. 551–558.
 24. Bansal, C.J. Stress, pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria / C.J. Bansal, A.S. Bansal // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2019. – N.15. – P.56.
 25. Bartra, J. Cofactors in food anaphylaxis in adults / J. Bartra, P.J. Turner, R.M. Muñoz-Cano // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2023. – Vol. 130, N. 6. – P. 733-740.
 26. Basak, P.Y. Evaluation of serum neuropeptide levels in patients with chronic urticaria / P.Y. Basak, I. Erturan, O. Yuksel, O.O. Kazanoglu, H. Vur // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2014. – Vol. 80, N. 5. – P. 483.
 27. Berghi, N.O. Immunological Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of

- Chronic Urticaria and Hashimoto Thyroiditis / N.O. Berghi // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 16, N. 4. – P. 358-366.
28. Bernstein, J.A. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria / J.A. Bernstein, D.M. Lang, D.A. Khan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol.133, N.5. – P. 1270-1277.
29. Bito, T. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating / T. Bito, Yu. Sawada, Y. Tokura // *Allergology International.* – 2012. – N. 61. – P. 539-544.
30. Boehm, T. Quantification of human diamine oxidase / T. Boehm, S. Pils, E. Gludovacz, H. Szoelloesi, K. Petroczi, O. Majdic [et al.] // *Clinical Biochemistry.* – 2017. – Vol. 50, N. 7-8. – P. 444–451.
31. Branicka, O. Eosinophil/Neutrophil/Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Various Types of Immediate Hypersensitivity to NSAIDs: A Preliminary Study / O. Branicka, B. Rogala, J. Glück // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2020. – N 1. – P. 9.
32. Brodell, L.A. Pathophysiology of chronic urticaria / L.A. Brodell, L.A. Beck, S.S. Saini // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – N. 100. – P. 291-297.
33. Casas-Saucedo, R. Risk Factors in Severe Anaphylaxis: Which Matters the Most, Food or Cofactors? / R. Casas-Saucedo, C. de la Cruz, G. Araujo-Sánchez [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2022. – Vol. 32, N 4. – P. 282-290.
34. Charles, N. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis / N. Charles, D. Hardwick, E. Daugas, G.G. Illei, J. Rivera // *Nat Med.* – 2010. – Vol. 16, N 6. – P. 701–707.
35. Chen, Q. Basophil CD63 expression in chronic spontaneous urticaria: correlation with allergic sensitization, serum autoreactivity and basophil reactivity / Q. Chen, Z. Zhai, J. Xu, W. Chen, S. Chen, H. Zhong [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2017. – Vol. 31, N 3. – P. 463–468.
36. Chen, Q. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria / Q. Chen, H. Zhong, W.C. Chen, Z. Zhai, Z. Zhou, Z. Song [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32, N 3. – P. 441–

- 448.
37. Chen, T. Decreased interleukin-35 serum levels in patients with chronic spontaneous urticaria / T. Chen, L. Fu, Q. Sun, P. Zhou, Z. Guo // *Annals of Allergy, Asthma & Immunolog.* – 2018. – Vol. 121, N 4. – P. 503–504.
 38. Chen, T. Increased serum soluble vascular endothelial cadherin levels in patients with chronic spontaneous urticaria / T. Chen, Z.P. Guo, W.J. Wang, L.X. Fu, Q.M. Sun, P.M. Zhou // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 118, N 6. – P. 704–709.
 39. Cho, H.J. Lack of association of plasma histamine with diamine oxidase in chronic idiopathic urticaria / H.J. Cho, S.I. Cho, H.O. Kim, C.W. Park, C.H. Lee // *Ann Dermatol.* – 2013. – Vol. 25, N 2. – P. 189–195.
 40. Choi, J.E. Skin neurogenic inflammation / J.E. Choi, A. Di Nardo // *Semin Immunopathol.* – 2018 – Vol. 40, N 3. –P. 249–259.
 41. Cugno, M. Coagulation and Skin Autoimmunity / M. Cugno, A. Borghi, S. Garcovich, A.V. Marzano // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Vol. 20, N 10. – P. 1407.
 42. Daschner, A. Diamine oxidase levels in different chronic urticaria phenotypes / A. Daschner, J. González-Fernández, A. Valls, C. de Frutos, M. Rodero, C. Cuéllar // *Allergologia et Immunopathologia.* – 2015. – Vol. 43, N 6. – P.593–600.
 43. D'Auria, E. Basophil activation test in children with autoimmune chronic spontaneous urticaria: Is it ready for clinical practice? / E. D'Auria, M. De Amici, A. Licari, S. Caimmi, C. Mantegazza, G. Zuccotti [et al.] // *Immunobiology.* – 2019. – Vol. 224, N 1. – P. 30-33.
 44. Dema, B. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis / B. Dema, C. Pellefigues, S. Hasni, N. Gault, C. Jiang, T.K. Ricks [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N 2. – P. 90424.
 45. Di Pino, M. Chronic spontaneous urticaria: a low-grade disseminated intravascular coagulation only partially reversed by Omalizumab / M. Di Pino, M.F. Ruberto, G. Costanzo, D. Firinu, M.S. Piras, M. N. Mura [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2023. –

- Vol. 23, N 2. – P. 495–502.
46. Ding, W. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4⁺ T cells toward a Th17 response / W. Ding, L.L. Stohl, L. Xu, X.K. Zhou, M. Manni, J.A. Wagner [et al.] // *J Immunol.* – 2016. – Vol. 196, N 5. – P. 2181–2194.
 47. Dionigi, P.C. A Prospective Ten-Year Follow-Up of Patients With Chronic Urticaria / P.C. Dionigi, M.C. Menezes, W.C. Forte // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2016. – Vol. 44, N 4. – P. 286–291.
 48. Doeun, D. Biogenic amines in foods / D. Doeun, D. Davaatseren, M.-S. Chung // *Food Science and Biotechnology.* – 2017. – Vol. 26, N 6. – P. 1463–1474.
 49. Dos Santos, J.C. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria / J.C. Dos Santos, M.H. Azor, V.Y. Nojima, F.D. Louren, E. Prearo, C.W. Maruta [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2008. – N. 8. – P. 1433–1440.
 50. Dyke, S.M. Effect of stress on basophil function in chronic idiopathic urticaria/ S.M. Dyke, B.S. Carey, E.R. Kaminski // *ClinExp Allergy.* – 2008. – Vol. 38, N 1. – P. 86–92.
 51. Enko, D. Concomitant Prevalence of Low Serum Diamine Oxidase Activity and Carbohydrate Malabsorption / D. Enko, A. Meinitzer, H. Mangge, G. Kriegshäuser, G. Halwachs-Baumann, E.Z. Reininghaus [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2016. – P. 1–4.
 52. Ertaş, R. Evaluation of platelet parameters and neutrophil/lymphocyte ratio during omalizumab treatment in patients with severe chronic spontaneous urticaria / R. Ertaş, K. Özyurt, Ç. Karakükçü, M.R. Akkuş, E. Özlü, A. Avcı [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2018. – Vol. 48, N 6. – P. 1255–1262.
 53. Fadaee, J. Evaluation of Serum Substance P Level in Chronic Urticaria and Correlation with Disease Severity / J. Fadaee, M. Khoshkhui, M. Emadzadeh, S.I. Hashemy, R. Farid Hosseini, Azad F. Jabbari [et al.] // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2020. – Vol. 19, N 1. – P. 18–26.
 54. Frezzolini, A. Serum-induced basophil CD63 expression by means of a tricolour

- flow cytometric method for the in vitro diagnosis of chronic urticaria / A. Frezzolini, A. Provini, P. Teofoli, D. Pomponi, O. De Pità // *Allergy*. – 2006/ – Vol. 61, N 9. – P. 1071–1077.
55. Fricke, J. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller, K. Weller, S. Lau, M. Maurer [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, N 2. – P. 423–32.
56. Frossi, B. Co-Occurrence of Chronic Spontaneous Urticaria with Immunoglobulin A Deficiency and Autoimmune Diseases / B. Frossi, S. De Carli, F. Bossi, C. Pucillo, M. De Carli // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2016. – Vol. 169, N 2. – P. 130–134.
57. Fujisawa, D. Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria / D. Fujisawa, J. Kashiwakura, H. Kita, Y. Kikukawa, Y. Fujitani, T. Sasaki-Sakamoto [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – N 134. – P. 622–633.
58. Gludovacz, E. Oligomannosidic glycans at asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase / E. Gludovacz, D. Maresch, L.L. De Carvalho, V. Puxbaum, L.J. Baier, L. Sützl [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2018. –N 293. – P. 1070–1087.
59. Gouin, O. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization / O. Gouin, K. L'Herondelle, N. Lebonvallet, C. Le Gall-Ianotto, M. Sakka, V. Buhe [et al.] // *Protein & cell*. – 2017. – Vol. 8, N 9. – P. 644-661.
60. Greaves, M.W. ABC of allergies. Allergy and the skin. I—Urticaria / M.W. Greaves, R.A. Sabroe // *BMJ*. – 1998. – Vol. 316, N 7138. –P. 1147-50.
61. Grzanka, R. Interplay between acute phase response and coagulation/fibrinolysis in chronic spontaneous urticaria / R. Grzanka, A. Damasiewicz-Bodzek, A. Kasperska-Zajac // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2018. – Vol. 18, N 14. – P. 27.
62. Guarneri, F. Oral iron therapy and chronic idiopathic urticaria: sideropenic urticaria? / F. Guarneri, C. Guarneri, S.P. Cannavo // *Dermatol Ther*. – 2014. – Vol. 27, N 4. – P. 223–6.

63. Haas, N. Differential endothelial adhesion molecule expression in early and late whealing reactions / N. Haas, D. Schadendorf, B. M. Henz // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1998. – Vol. 115, N 3. – P. 210–214.
64. Handfield, K.S. Cholinergic Urticaria With Anaphylaxis: Hazardous Duty of a Deployed US Marine / K.S. Handfield, C.K. Dolan, M. Kaplan // *Cutis.* – 2015. – Vol. 95, N 4. – P. 241–3.
65. Hatada, Y. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients / Y. Hatada, J. Kashiwakura, K. Hayama, D. Fujisawa, T. Sasaki-Sakamoto, T. Terui [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. – N 161. – P. 154–8.
66. Hide, M. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticarial / M. Hide, D. M. Francis, C.E. Grattan [et al.] // *N Engl J Med.* – 1993. – N 328. – P. 1599–1604.
67. Hiragun, M. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria / M. Hiragun, T. Hiragun, K. Ishii, H. Suzuki, A. Tanaka, Y. Yanase [et al.] // *Allergol Int.* – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 83–93.
68. Hojland, C.R. A human surrogate model of itch utilizing the TRPA1 agonist trans-cinnamaldehyde / C.R. Hojland, H.H. Andersen, J.N. Poulsen, L. Arendt-Nielsen, P. Gazerani // *Acta dermato-venereologica.* – 2015. – Vol. 95, N 7. – P. 798–803.
69. Hong, G.U. Association of TG2 From Mast Cells and Chronic Spontaneous Urticaria Pathogenesis / G.U. Hong, J.Y. Ro, Y. Bae, I.H. Kwon, G.H. Park, Y.H. Choi [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 117, N 3. – P. 290–7.
70. Honzawa, Y. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: Importance of evaluation of small intestinal permeability / Y. Honzawa, H. Nakase, M. Matsuura, T. Chiba // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 2. – P. 23–25.
71. Hosey, R.G. Exercise-induced Anaphylaxis and Urticaria / R.G. Hosey, P.J. Carek, A. Goo // *Am Fam Physician.* – 2001. – Vol. 64, N 8. – P. 1367–72.
72. Jans R, Sartor M, Jadot M, Poumay Y. Calcium entry into keratinocytes induces exocytosis of lysosomes / R. Jans, M. Sartor, M. Jadot, Y. Poumay // *Archives of*

- dermatological research. – 2004. – Vol. 296, N 1. – P. 30–41.
73. Jansen, S.C. Intolerance to dietary biogenic amines: A review / S.C. Jansen, M. van Dusseldorp, K.C. Bottema // *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. – 2003. – Vol. 91, N 3. – P. 233–240.
74. Jimeno, R. Effect of VIP on the balance between cytokines and master regulators of activated helper T cells / R. Jimeno, J. Leceta, C. Martínez, I. Gutiérrez-Cañas, S. Pérez-García, M. Carrión [et al.] // *Immunology and cell biology*. – 2011. – Vol. 90, N 2. – P. 178–186.
75. Juhlin, L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients / L. Juhlin // *Br J Dermatol*. – 1981. – Vol. 104, N 4. – P. 369–381.
76. Kacik, J. Serum Diamine Oxidase in Pseudoallergy in the Pediatric Population / J. Kacik, B. Wróblewska, S. Lewicki, R. Zdanowski, B. Kalicki // *Current Concepts in Medical Research and Practice*. – 2017. – N 1039. – P. 35–44.
77. Kanani, A. Urticaria and angioedema / A. Kanani, R. Schellenberg, R. Warrington // *Allergy, Asthma and Clin. Immunol*. – 2011. – N 7. – P. 459-469.
78. Kasperska-Zajac, A. IL-6 Transsignaling in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria / A. Kasperska-Zajac, A. Grzanka, A. Damasiewicz-Bodzek // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 23, N10. – P. 12.
79. Kasperska-Zajac, A. Acute-phase response in chronic urticaria / A. Kasperska-Zajac // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2011. – N 10. –P. 370–376.
80. Kaufmann, F.N. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings / F.N. Kaufmann, A.P. Costa, G. Ghisleni, A.P. Diaz, A.S.L. Rodrigues, H. Peluffo [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2017. – N 64. – P. 367–383.
81. Kay, A. B. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin- 33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous (‘idiopathic’) urticarial / A. B. Kay, P. Clark, M. Maurer, S. Ying // *Br J Dermatol*. – 2015. – Vol. 172, N 5. –P. 1294–1302.
82. Kay, A.B. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low – level persistence in uninvolved skin / A.B. Kay, S. Ying,

- E. Ardelean [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – N 171. – P. 505–511.
83. Kim, H.J. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria / H.J. Kim, Y.J. Kim, H.J. Lee, J.Y. Hong, A.Y. Park, E.H. Chung [et al.] // *Helicobacter.* – 2019. – Vol. 24, N 6. – P. 12661.
84. Kim, J.H. Serum Clusterin as a Prognostic Marker of Chronic Spontaneous Urticaria / J.H. Kim, H.Y. Lee, G.Y. Ban, Y.S. Shin, H.S. Park, Y.M. Ye // *Medicine (Baltimor).* – 2016. – Vol. 95, N 19. – P. 3688.
85. Kim, W.J. LIGHT is involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing the expression of pro-inflammatory cytokines and MMP-9 in macrophages / W.J. Kim, Y.J. Kang, E.M. Koh [et al.] // *Immunology.* – 2005. – Vol. 114, N 2. – P. 272-279.
86. Kim, Ch.W. Combined effects of food and exercise on anaphylaxis / Ch.W. Kim, A. Figueroa, Ch.H. Park, Y.S. Kwak, K.B. Kim, D.Y. Seo [et al.] // *Nutr Res Pract.* – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 347–351.
87. Kocatürk, E. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria / E. Kocatürk, M. Maurer, M. Metz, C. Grattan // *ClinTransl Allergy.* – 2017. – N 7. – P. 1.
88. Kolkhir, P. Autoimmune Comorbidity in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review / P. Kolkhir, E. Borzova, C. Grattan, R. Asero, D. Pogorelov, M. Maurer // *Autoimmun Rev.* – 2017. – Vol. 16, N 12. –P. 1196–1208.
89. Kolkhir, P. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment / P. Kolkhir, M.K. Church, S. Altrichter, P.S. Skov, T. Hawro, S. Frischbutter [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8, N 1. – P. 318–325.
90. Kovacova-Hanuszkova, E. Histamine, histamine intoxication and intolerance / E. Kovacova-Hanuszkova, T. Buday, S. Gavliakova, J. Plevkova // *Allergologia et Immunopathologia.* – 2015. – Vol. 43, N 5. – P. 498–506.
91. Kulka, M. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production / M. Kulka, C.H. Sheen, B.P. Tancowny, L.C. Grammer, R.P. Schleimer

- // Immunology. – 2008. – Vol. 123, N 3. – P. 398–410.
92. Lackner, S. Histamine-reduced diet and increase of serum diamine oxidase correlating to diet compliance in histamine intolerance / S. Lackner, V. Malcher, D. Enko, H. Mangge, S. J. Holasek, W.J. Schnedl // European Journal of Clinical Nutrition. – 2018. – N. 73, – P. 102–104.
93. Lewis, J. Exercise-induced Urticaria, Angioedema, and Anaphylactoid Episodes / J. Lewis, P. Lieberman, G. Treadwell, J. Erffmeyer // J Allergy ClinImmunol. – 1981. – Vol. 68, N.6. – P. 432–437.
94. Li, Ph. H. Differences in omega-5-gliadin Allergy: East Versus West / Ph. H. Li, I. Thomas, J. Ch. Wong , K. Rutkowski, C. Lau // Asia Pac Allergy. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 5.
95. Maged, A.M. Hyperlipidemia in association with pro-inflammatory cytokines among chronic spontaneous urticaria: case-control study / A. M. Maged, M. Rushdy // Eur Ann Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 50, N 6. – P. 254-261.
96. Magen, E. Clinical-laboratory characteristics of ANA-positive chronic idiopathic urticaria / E. Magen, D.A. Waitman, Y. Dickstein, V. Davidovich, N.R. Kahan // Allergy Asthma Proc. – 2015. – Vol. 36, N 2. – P. 138– 144.
97. Magerl, M. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias - The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision / M. Magerl, S. Altrichter, E. Borzova, A. Giménez-Arnau, C. E. H. Grattan., F. Lawlor [et al.] // Allergy. – 2016. – Vol. 71, N 6. – P. 780–802.
98. Maintz, L. Association of single nucleotide polymorphisms in the diamine oxidase gene with diamine oxidase serum activities / L. Maintz, C-F. Yu, E. Rodríguez // Allergy. – 2011. – Vol. 66, N 7. – P. 893–902.
99. Makiya, M.A. Development of a suspension array assay in multiplex for the simultaneous measurement of serum levels of four eosinophil granule proteins / M.A. Makiya, J.A. Herrick, P. Khoury, C.P. Prussin, T.B. Nutman, A.D. Klion // J Immunol Methods. – 2014. – N 411. – P. 11–22.
100. Manzotti, G. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance / G. Manzotti, D. Breda, M. Di Gioacchino [et al.] // Int J

- Immunopathol Pharmacol. – 2016. – N 29. – P. 105-111.
101. Marely–Santiago–Vázquez M. Chronic spontaneous urticaria associated with colon adenocarcinoma: A paraneoplastic manifestation? A case report and review of literature / M. Marely–Santiago–Vázquez, J. Barrera-Llaurador, O.Y. Carrasquillo, S. Sánchez // *JAAD Case Rep.* – 2018. – Vol. 5, N 1. – P. 101–103.
102. Martínez-Escala, M. Temperature thresholds in assessment of the clinical course of acquired cold contact urticaria: a prospective observational one-year study / M. Martínez-Escala, L. Curto-Barredo, L. Carnero, R.M. Pujol, A.M. Gimenez-Arnau // *ActaDermVenereol.* – 2015. – Vol. 95, N 3. – P. 278–282.
103. Masthoff, L.J. Hazelnut allergy differs between children and adults in frequency of severity, aetiology and relevance of diagnostic parameters / L. J. Masthoff, E. van Hoffen, A. de Reus [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2014. – Vol. 44, N 12. – P. 1539–1545.
104. Maurer, M. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: real-world evidence from ASSURE-CSU / M. Maurer, M. Abuzakouk, F. Berard [et al.] // *Allergy.* – 2017. – N 72. – P. 2005–2016.
105. Maurer, M. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria / M. Maurer, T. Hawro, K. Krause, M Magerl, M. Metz, F. Siebenhaar [et al.] // *Allergy.* – 2019. – Vol. 74, N 12. – P. 2550–2553.
106. Maurer, M. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 / M. Maurer, K. Eyerich, S. Eyerich, M. Ferrer, J. Gutermuth, K. Hartmann, T. Jakob [et. al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181, N 5. – P. 321–333.
107. Memet, B. In Chronic Spontaneous Urticaria, Comorbid Depression Linked to Higher Disease Activity, and Substance P Levels / B. Memet, E. Vurgun, F. Barlas, M. Metz, M. Maurer, E. Kocatürk // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 26, N 12. – P. 667978.
108. Metz, M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria / M. Metz, C. Krull, T. Hawro, R. Saluja, A. Groffik, C. Stanger [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – N 134. – P. 2833–2836.
109. Mikami, N. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of

- cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions / N. Mikami, H. Matsushita, T. Kato, R. Kawasaki, T. Sawazaki, T. Kishimoto [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – N 186, – P. 6886–6893.
110. Montgomery, S. L. Cholinergic Urticaria and Exercise-Induced Anaphylaxis / S. L. Montgomery // *Curr Sports Med Rep.* – 2015. – Vol. 14, N 1. – P. 61–63.
111. Murdaca, G. IL-33/IL-31 Axis in Immune-Mediated and Allergic Diseases / G. Murdaca, M. Greco, A. Tonacci, S. Negrini, M. Borro, F. Puppo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 22, N 20. – P. 23.
112. Mušič, E. Serum diamine oxidase activity as a diagnostic test for histamine intolerance / E. Mušič, P. Korošec, M. Šilar, K. Adamič, M. Košnik, M. Rijavec // *Wiener Klinische Wochenschrift.* – 2013. . – Vol. 125, N 9-10. . – P. 239–243.
113. Nakamizo, S. A Case of Cholinergic Urticaria Associated With Acquired Generalized Hypohidrosis and Reduced Acetylcholine Receptors: Cause and Effect? / S. Nakamizo, M. Kurosawa, Y. Sawada, Y. Tokura, Y. Miyachi, K. Kabashima // *ClinExpDermatol.* – 2011. – Vol. 36, N 5. – P. 559–60.
114. O'Donnell, B.F. Urticaria: impact on quality of life and economic cost / B.F. O'Donnell // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 89–104.
115. Page, R.A. Sinusitis: A frequent cause of chronic spontaneous urticaria / R.A. Page // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 123, N 6. – P. 627.
116. Pinzer, T.C. Circadian profiling reveals higher histamine plasma levels and lower diamine oxidase serum activities in 24% of patients with suspected histamine intolerance compared to food allergy and controls / T.C. Pinzer, E. Tietz, E. Waldmann, M. Schink, M.F. Neurath, Y. Zopf // *Allergy.* – 2017. – Vol. 73, N 4. – P. 949–957.
117. Pravettoni, V. Diagnosis of Exercise-Induced Anaphylaxis: Current Insights / V. Pravettoni, C. Incorvaia // *J Asthma Allergy.* – 2016. – N 9. – P. 191-198.
118. Puxeddu, I. Hypersensitivity reactions during treatment with biological agents / I. Puxeddu, E. Caltran, V. Rocchi, I. Del Corso, A. Tavoni, P. Migliorini // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34, N 1. – P. 129–132.
119. Rasool, R. Study of serum interleukin (IL) 18 and IL-6 levels in relation with the

- clinical disease severity in chronic idiopathic urticaria patients of Kashmir (North India) / R. Rasool, I. Ashiq, I.A. Shera, Q. Yousuf, Z.A. Shah // *Asia Pac Allergy*. – 2014. – Vol. 4, N 4. – P. 206–211.
120. Reese, I. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine / I. Reese, B. Ballmer-Weber, K. Beyer, T. Fuchs, J. Kleine-Tebbe, L. Klimek [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2017. – Vol. 26, N 2. – P. 72–79.
121. Refaat, M. M. Diamine oxidase enzyme: a novel biomarker in respiratory allergy / M. M. Refaat, A. S. Abdel - Rehim, A. R. Elmahdi, N. A. Mohamed, S.S. Ghonai // *International Forum of Allergy & Rhinology*. – 2019. – Vol. 9, N12. – P. 1478–1484.
122. Rodriguez-Castro, K.I. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis / K.I. Rodriguez-Castro, M. Franceschi, C. Miraglia, M. Russo, A. Nouvenne, G. Leandro [et al.] // *Acta Biomed*. – 2018. – Vol. 89, N 8. – P. 100–103.
123. Romano, A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects / A. Romano, M. Di Fonso, F. Giuffreda, G. Papa, M.C. Artesani, M. Viola [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2001. – N 125 – P. 264–272.
124. Saini, S. S. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2 / S. S. Saini, M. Paterniti, K. Vasagar [et al.] // *Clin Immunol* – 2009. – N 132. – P. 342–348.
125. Saito, R. Increase of tissue factor expression on the surface of peripheral monocytes of patients with chronic spontaneous urticaria / R. Saito R, Y. Yanase, A. Kamegashira, S. Takahagi, A. Tanaka, K. Uchida [et al.] // *Allergy*. – 2019. – N 12. – P. 971-974.
126. Sánchez, J. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis / J. Sánchez, A. Sánchez, M. Munera, E. Garcia, J.F. Lopez, M. Velásquez-Lopera [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res*. – 2021. – Vol. 13, N 5. – P. 746–761.

127. Sauer, M. Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated With Lower IgE Levels and Autoimmunity / M. Sauer, J. Scheffel, S. Frischbutter, P. Kolkhir, Y.K. Xiang, F. Siebenhaar [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 3, N 12. – P. 657211.
128. Sawada, Y. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin / Y. Sawada, M. Nakamura, T. Bito, S. Fukamachi, R. Kabashima, K. Sugita [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2010. – N 130. – P. 2683–2686.
129. Schmetzer, O. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria / O. Schmetzer, E. Lakin, F.A. Topal, P. Preusse, D. Freier, M.K. Church [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – N 142. – P. 876–882.
130. Schnedl, W. J. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance / W. J. Schnedl, M. Schenk, S. Lackner, D. Enko, H. Mangge, F. Forster // *Food Science and Biotechnology.* – 2019. – N 28. – P. 1779–1784.
131. Schoepke, N. Biomarkers and Clinical Characteristics of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: Results of the PURIST Study / N. Schoepke, R. Asero, A. Ellrich, M. Ferrer, A. Gimenez-Arnau, C.E.H. Grattan [et al.] // *Allergy.* – 2019. – N 74. – P. 2427–36.
132. Schut, C. Disease activity and stress are linked in a subpopulation of chronic spontaneous urticaria patients / C. Schut, M. Magerl, T. Hawro, J. Kupfer, M. Rose, U. Gieler [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75, N 1. – P. 224–226.
133. Siebenhaar, F. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment / F. Siebenhaar, K. Weller, A. Mlynek, M. Magerl, S. Altrichter, R. Viera Dos Santos [et al.] // *ClinExpDermatol.* – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 241–245.
134. Skypala, I.J. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence / I. J. Skypala, M. Williams, L. Reeves, R. Meyer, C. Venter // *Clinical and Translational Allergy.* – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 34.
135. Silpa-archa, N. Physical urticaria: prevalence, type and natural course in a

- tropical country / N. Silpa-archa, K. Kulthanan, S. Pinkaew // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25, N 10. – P. 1194–1199.
136. Smolinska, S. Histamine and gut mucosal immune regulation / S. Smolinska, M. Jutel, R. Cramer, L. O'Mahony // *Allergy.* – 2013. – Vol. 69, N 3. – P. 273–281.
137. Solymosi, D. Interdisciplinary Significance of Food-Related Adverse Reactions in Adulthood / D. Solymosi, M. Sárdy, G. Pónyai // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. 3725.
138. Son, J.H. A Histamine-Free Diet Is Helpful for Treatment of Adult Patients with Chronic Spontaneous Urticaria / J. H. Son, B. Y. Chung, H.O. Kim, C.W. Park // *Annals of Dermatology.* – 2018. – Vol. 30, N 2. – P. 164–172.
139. Stander, S. Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures / S. Stander, C. Moormann, M. Schumacher, J. Buddenkotte, M. Artuc, V. Shpacovitch [et al.] // *Experimental dermatology.* – 2004. – Vol. 13, N 3. – P. 129–139.
140. Stephansson, E. Exercise-induced Urticaria and Anaphylaxis / E. Stephansson, S. Koskimies, M.L. Lokki // *ActaDermVenereol.* – 1991. – Vol. 71, N 2. – P. 138–142.
141. Tan, R.J. A 21-35 kDa Mixed Protein Component from *Helicobacter pylori* Activates Mast Cells Effectively in Chronic Spontaneous Urticaria / R.T. Tan, H.Q. Sun, W. Zhang, H.M. Yuan, B. Li, H.T. Yan [et a.] // *Helicobacter.* – 2018. – Vol. 21, N 6. – P. 565–574.
142. Tat, T.S. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria / T.S. Tat // *Med SciMonit.* – 2019. – N 25. – P. 115–120.
143. Tedeschi, A. No evidence of increased serum substance P levels in chronic urticaria patients with and without demonstrable circulating vasoactive factors / A. Tedeschi, M. Lorini, R. Asero // *Clin Exp Dermatol.* – 2005. – Vol. 30, N 2. – P. 171-5.
144. Ulambayar, B. Increased platelet activating factor levels in chronic spontaneous urticaria predicts refractoriness to antihistamine treatment: an observational study / B. Ulambayar, E.M. Yang, H.Y. Cha, Y.S. Shin, H.S. Park, Y.M. Ye // *Clin Transl Allergy.* – 2019. – Vol. 17, N 9. – P. 33.

145. Ünlü, B. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome / B. Ünlü, Ü. Türsen // *Clin Dermatol.* – 2018. – Vol. 36, N 1. – P. 67–71.
146. Varghese, R. Association Among Stress, Hypocortisolism, Systemic Inflammation, and Disease Severity in Chronic Urticaria / R. Varghese, M. Rajappa, L. Chandrashekar [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 116, N 4. – P. 344 - 348.
147. Valent, P. Mast cells as a unique hematopoietic lineage and cell system: from Paul Ehrlich's visions to precision medicine concepts / P. Valent, C. Akin, K. Hartmann, G. Nilsson, A. Reiter, O. Hermine [et al.] // *Theranostics.* –2020. – Vol. 10, N 23. – P.10743-10768.
148. Vena, G.A. Focus on the role of substance P in chronic urticaria / G.A.Vena, N. Cassano, E.D. Leo, G.F. Calogiuri, E. Nettis // *Clinical and Molecular Allergy.* – 2018. – N 16: –P. 24.
149. Vietri, J. Effect of chronic urticaria on US patients: analysis of the National Health and Wellness Survey / J. Vietri, S.J. Turner, H. Tian, G. Isherwood, M.M. Balp, S. Gabriel // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2015. – Vol. 115, N 4. – P. 306–311.
150. Vonakis, B. M. New concepts in chronic urticarial / B. M. Vonakis, S.S. Saini // *Curr Opin Immunol.* – 2008. – N. 20. – P. 709–716.
151. Wagner, A. Impaired resolution of wheals in the skin prick test and low diamine oxidase blood level in allergic patients / A. Wagner, K. Buczyłko, H. Zielińska-Bliźniewska, W. Wagner // *Advances in Dermatology and Allergology.* – 2019. – Vol. 36, N 5. –P. 538–543.
152. Wagner, N. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? / N. Wagner, D. Dirk, A. Peveling-Oberhag, I. Reese, U. Rady-Pizarro [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2016. – Vol. 31, N 4. – P. 650–655.
153. Whinnery, J.E. Environmentally Induced Cholinergic Urticaria and Anaphylaxis / J.E. Whinnery, G.K. Anderson // *Aviat Space Environ Med.* – 1983. – Vol. 54, N 6. – P. 551–553.

154. Wollin, A. Nutrients regulate diamine oxidase release from intestinal mucosa. *American Journal of Physiology-Regulatory / A. Wollin, X. Wang, P. Tso // Integrative and Comparative Physiology.* – 1998. – Vol. 275, N 4. – P. 969–975.
155. Xu, Y. Spirocycloperazinium salt compound DXL-A-24 improves visceral sensation and gut microbiota in a rat model of irritable bowel syndrome / Y. Xu, R. Yao, W. Zhao [et al.] // *Heliyon.* – 2023. – Vol. 9, N 6. –P. 16544.
156. Yacoub, M.-R. Diamine Oxidase Supplementation in Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study / M.-R. Yacoub, G. A. Ramirez, A. Berti, G. Mercurio, D. Breda, N. Saporiti [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2018. – Vol. 176, N 3-4. – P. 268–271.
157. Yanase, Y. Activation of Human Peripheral Basophils in Response to High IgE Antibody Concentrations without Antigens / Y. Yanase, Y. Matsuo, T. Kawaguchi, K. Ishii, A. Tanaka, K. Iwamoto [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 20, N 1. – P. 45.
158. Yanase, Y. Chronic Spontaneous Urticaria and the Extrinsic Coagulation System / Y. Yanase, S. Takahagi, M. Hide // *Allergol Int.* – 2018. – Vol. 67, N 2. – P. 191–194.
159. Yim, J.H. Mean Platelet Volume and Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio in Chronic Urticaria / J.H. Yim, H.J. Park, S.Y. Cho, M.K. Shin // *Ann Dermatol.* – 2019. – Vol. 31, N 4. – P. 467–469.
160. Zabolinejad, N. The expression of serotonin transporter protein in the skin of patients with chronic spontaneous urticaria and its relation with depression and anxiety / N. Zabolinejad, S. Molkara, B. Bakhshodeh, H. Ghaffari-Nazari, M. Khoshkhui // *Arch Dermatol Res.* – 2019. – Vol. 311, N 10. – P. 825–831.
161. Zavar, V. Malassezia infection associated with chronic spontaneous urticaria without angioedema: a report on five cases / V. Zavar, M. Pawar, S. Kumavat // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* – 2018. – Vol. 27, N 2. – P. 65-69.
162. Zheng, W. Upregulated expression of substance P in basophils of the patients with chronic spontaneous urticaria: induction of histamine release and basophil accumulation by substance P / W. Zheng, J. Wang, W. Zhu, C. Xu, S. He // *Cell*

- BiolToxicol. – 2016. –N 32: – P. 217–228.
163. Zhou, P.M. Elevated YKL-40 serum levels in patients with chronic spontaneous urticaria / P.M. Zhou, L.X. Fu, T. Chen, L. Wang, Y.H. Lu // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 123, N 4. – P. 404–405.
164. Zhou, Y. Neuroimmune communication in allergic rhinitis / Y. Zhou, R. Chen, L. Kong, Y. Sun, J. Deng // *Front Neurol.* – 2023. – N 14. – P. 1282130/
165. Zogaj, D. Exercise-induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors / D. Zogaj, A. Ibranji, M. Hoxha // *Mater Sociomed.* – 2014. – Vol. 26, N 6. – P. 401-4.
166. Zuberbier, T. The EAACI/GALEN/EDF/WAO guideline for the definition and management of urticaria / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, N 7. – P. 1393–1414.
167. Zuberbier, T. The international EAACI/GALEN/EGD/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy.* – 2022. – Vol. 77, N 3. – P. 734–766.
168. Zuberbier, T. The EAACI/GALEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 15, N 5. – P. 47-62.
169. Zuberbier, T. Enhanced P-selectin expression in chronic and dermographic urticaria / T. Zuberbier, D. Schadendorf, N. Haas, K. Hartmann, B.M. Henz // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1997. – N 114. – P. 86–89.

АНКЕТА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С КРАПИВНИЦЕЙ

Крапивница - часто встречающееся заболевание, которое проявляется возникновением кожной сыпи в виде волдырей, напоминающих ожог крапивы. При появлении волдырей возникает зуд, могут появляться красные пятна. Отличительным признаком крапивницы является то, что "жизнь" волдыря на коже - не более 24 часов, затем он угасает, но может появиться в другом месте.

Крапивница не является заразным заболеванием и не передается от человека к человеку.

Уважаемые пациенты, ответы на следующие вопросы помогут уточнить форму крапивницы, расширить диагностический алгоритм для уточнения причин крапивницы и достичь контроля над симптомами крапивницы.

Вопросы	Да	Нет
Бывают ли у вас периодические высыпания на коже в виде волдырей, с покраснением, зудом в месте образования волдыря. «Продолжительность жизни» одного элемента от нескольких минут до нескольких часов, но не более 24 часов.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Бывает ли у вас быстроразвивающийся отек глубоких слоев кожи и подкожной клетчатки, с чувством распирания и болезненности чаще, чем зудом, покраснения кожи может не быть. Длительность отеков может быть до 72 часов.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Исчезает ли сыпь или отек бесследно или оставляет изменение кожи, шелушение.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Длительность эпизодов крапивницы более 6 недель.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Помогают ли противоаллергические лекарственные препараты.		
Появляются ли сыпь/отеки после контакта с домашней или строительной пылью, шерстью кошки или других животных, пылью растений (весной, летом или осенью) Если «Да», уточните (подчеркните нужное слово)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть ли связь появления сыпи с приемом: - определенной пищи (посещением ресторанов) - лекарств (например, аспирин, обезболивающих, антибиотиков, снижающих артериальное давление, оральных контрацептивов и других лекарственных препаратов) Если «Да», уточните (подчеркните нужное слово, фразу)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Есть ли связь появления сыпи: - со стрессом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<p>- с менструацией, беременностью, послеродовым периодом;</p> <p>- с вредными привычками (курение, алкоголь, кофе, наркотики и др.)</p> <p>- со временем суток (утром, днём, вечером, ночью).</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужное слово)</p>		
<p>Бывали ли раньше сыпь и зуд кожи</p> <p>- на ужаление или укусы насекомых;</p> <p>- при охлаждении кожи;</p> <p>- пребывании на солнце;</p> <p>- после физической нагрузки</p> <p>- ношении тяжести, в месте давления на кожу;</p> <p>- после контакта с водой</p> <p>- при контакте с косметическими, моющими, дезинфекционными средствами, средствами от насекомых</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужную фразу)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Перенесенные хронические или острые заболевания, хирургические вмешательства, переливания крови и ее компонентов, выезд в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями.</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужное слово)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Наличие таких заболеваний как:</p> <p>- Вирусные инфекции (например, гепатит А и В, С);</p> <p>- Глистно-паразитарные инвазии;</p> <p>- Грибковые поражения (например, кандидоз);</p> <p>- Хронические воспалительные поражения пищеварительной системы (гастрит, ассоциированный с <i>Helicobacter pylori</i>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, холецистит);</p> <p>- Аутоиммунные заболевания (системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный тиреоидит);</p> <p>- Онкологические заболевания</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужную фразу)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Имеются ли аллергические заболевания (бронхиальная астма, крапивница, поллинозы, отек Квинке, дерматиты) у ваших кровных родственников.</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужное слово)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Улучшение течения заболевания при:</p> <p>- устранении возможного аллергена (отпуск, командировка, в гостях, дома, на работе и др.);</p> <p>- при приеме антиаллергических средств.</p> <p>Если «Да», уточните (подчеркните нужную фразу)</p>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>