

**НАО «Медицинский Университет Астана»**

УДК: 616.514

МПК: А61 К39/395, А61 Р 37/02

**Аширматова Исида Бахитовна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**6М110100 – Медицина**

Диссертация на присуждение академической  
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор Уразова С.Н.

Научный консультант: д.м.н., профессор Розенсон Р.И.

Официальный оппонент: к.м.н. Тусупбекова Г.М.

Нур-Султан 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	6
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	8
СПИСОК СХЕМ, ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ .....	9
ВВЕДЕНИЕ .....	11
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Дизайн исследования.....	18
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	19
2.1 Общая характеристика наблюдаемых больных.....	19
2.1.1 Критерии включения в исследование:.....	19
2.1.2 Критерии для исключения: .....	19
2.2 Дизайн клинических исследований .....	19
2.3 Программа общеклинического, лабораторного и инструментального обследования больных ХК .....	20
2.4 Методы аллергологического исследования .....	21
2.5 Дифференцированный подход к лечению больных ХК. ....	28
2.6 Статистическая обработка данных .....	28
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	30
3.1 Общая характеристика больных ХК.....	30
3.2 Триггеры при различных фенотипах ХК .....	34
3.3 Результаты специфического аллергологического обследования ....	35
3.4 Диагностические особенности ХК.....	37
3.5 Сравнительный анализ патогенетических форм ХК.....	38
3.6 Разработка алгоритма диагностики ХК.....	38
3.7 Дифференцированный подход к лечению больных ХК. ....	41
Клинический случай №1 .....	44
Клинический случай №2 .....	45

ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	47
ВЫВОДЫ.....	48
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	49
Приложение 1 Вопросы для сбора анамнеза у пациентов с крапивницей и/или ангиотеком [52-54].....	55
Приложение 2. Опросник для оценки качества жизни больного хронической крапивницей (CU-Q2oL).....	56
Приложение 3. Форма для оценки результатов опросника CU-Q <sub>2oL</sub> ...	62

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. ГОСТ 7.32–2001 (Межгосударственный стандарт) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно–исследовательской работе. Структура и правила оформления.

2. ГОСТ 15.101–98 (Межгосударственный стандарт) Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно–исследовательских работ.

3. ГОСТ 7.1–84 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления.

4. ГОСТ 7.9–95 (ИСО 214–76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования. ГОСТ 7.12–93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

5. ГОСТ 7.54–88 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно–технических документах. Общие требования. Конституция Республики Казахстан от 30 августа 1995 года.

6. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года №193–IV о здоровье народа и системы здравоохранения (с изменениями на 19 января 2011 года).

7. Закон Республики Казахстан от 4 июня 2003 года «О системе здравоохранения».

8. Постановление Правительства Республики Казахстан от 24 апреля 2006 года №317 «Об утверждении Концепции реформирования медицинского и фармацевтического образования Республики Казахстан».

9. Закон Республики Казахстан от 7 июля 2006 года «Об охране здоровья граждан».

10. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 февраля 2007 года №97. Об утверждении Номенклатуры медицинских и фармацевтических специальностей.

11. Указ Президента Республики Казахстан от 18 июня 2009 года №827 «О системе государственного планирования в Республике Казахстан».

12. Постановление Правительства Республики Казахстан «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Единой национальной системы здравоохранения Республики Казахстан» от 4 августа 2009 года №1174.

13. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 20 декабря 2010 года №986. Об утверждении Правил оказания специализированной и высокоспециализированной медицинской помощи.

14. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011–2015 годы;

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В магистерской диссертации использованы следующие термины с соответствующими определениями:

*Аллергия*- реакция иммунной системы, которая вызывается аллергенами, связана с Ig E.

*Аллерген*- вещество, обычно белок, которое вызывает Ig E связанный ответ с клиническими симптомами.

*Анафилаксия*- быстроразвивающаяся тяжелая, угрожающая жизни Ig E - опосредованная аллергическая реакция с различными системными проявлениями и механизмами, связанная с высвобождением медиаторов (БАВ) из тучных клеток и базофилов.

*Ангидроз* - неспособность к потоотделению.

*Ангиоэдема* - глубокий отек тканей кожи.

*Антиген* - любое вещество, которое может стимулировать продукцию антител в организме и специфически взаимодействовать с ними.

*Антитела (иммуноглобулины)* - белки сыворотки крови, продуцируемые плазмочитами в ответ на введение антигена; характерная особенность антител - строгая специфичность по отношению к введенному в организм антигену.

*Атопический дерматит* - хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом.

*Аутоантигены* - антигены собственных клеток, полимерных молекул конкретного индивидуума.

*Аутоиммунитет* - явление разрушения собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т - клетками.

*Ацетилхолин* - биологически активное вещество, образующееся в клетках из холина и уксусной кислоты; обеспечивает контакты между нейронами в центральной нервной системе и проведение нервных импульсов.

*Ig E* - иммуноглобулин с молекулярной массой около 190000, который обычно существует в форме мономера и составляет примерно 0,0005% от общего содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови. Примечание: Ig E высокоаффинно связывается с рецепторами FcεR1, в основном экспрессируемыми на тучных клетках и базофилах, низкоаффинно – с рецепторами FcεR2, экспрессируемыми на ряде других клеток. Ig E опосредует продукцию и высвобождение вазоактивных медиаторов после связывания с аллергеном.

*Гипогидроз* - патологически сниженное потоотделение.

*Гистамин* - биологически активное вещество, содержащееся главным образом в тучных клетках (клетки соединительной ткани) и в базофилах (клетки крови); участвует в регуляции различных процессов в организме, является одним из медиаторов аллергических

реакций.

*Крапивница* - это острое или хроническое заболевание, часто сопровождающееся зудом и проявляющееся эритематозными (красными, розовыми), безболезненными, волдырными высыпаниями, которые обычно исчезают в течение 24 часов и оставляют после себя чистую кожу.

## **ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ**

АД – атопический дерматит

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

КД – контактный дерматит

Н1АГ – Н1 антигистаминные препараты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ПИГА – приобретенный генерализованный гипогидроз

ХК – холинергическая крапивница

ТАС – тест с аутосывороткой

ЕААСІ – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии

CU-Q2oL – опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire)

GA2EN – Европейское сообщество по аллергии и астме

UAS – шкала оценки тяжести крапивницы (Urticaria Activity Score)

EDF – Европейский дерматологический форум



## СПИСОК СХЕМ, ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Таблица 1	Оценка активности заболевания у пациентов с крапивницей по шкале UAS	20
Таблица 2	Оценка скарификационных аллергических проб	21
Таблица 3	Тест с физической нагрузкой	21
Таблица 4	Распределение больных ХК по возрасту и полу	27
Таблица 5	Распределение больных в зависимости от длительности болезни	28
Таблица 6	Распределение больных ХК по длительности болезни и полу	28
Таблица 7	Показатели качества жизни и активности болезни	29
Таблица 8	Распределение частоты обострений симптомов ХК	30
Таблица 9	Триггеры, провоцирующие ХК	31
Таблица 10	Сопутствующие аллергические заболевания	32
Таблица 11	Сенсибилизация к аллергенам в разрезе сопутствующих аллергических заболеваний	33
Таблица 12	Тест с физической нагрузкой	33
Таблица 13	Характеристика различных форм ХК	35
Таблица 14	Эффективность стандартной терапии ХК	38
Таблица 15	Оценка эффективности Н1АГ в разрезе тяжести ХК	39
Таблица 16	Результаты эффективности при различных схемах терапии	40
Рисунок 1	Формула для расчетов процентного показателя качества жизни по шкале CU-Q2oL	20
Рисунок 2	Автоматический анализатор Phadia 250	22
Рисунок 3	Внутрикожный тест с аутоывороткой	23
Рисунок 4	Результаты внутрикожного теста с аутоывороткой	24
Рисунок 5	Ступенчатая терапия крапивницы рекомендованная EAACI/GA (2) LEN/ EDF/WAO	25
Рисунок 6	Распределение больных по полу и возрасту	28
Рисунок 7	Распределение больных в зависимости от длительности болезни и пола	29
Рисунок 8	Распределение больных по длительности болезни и возрастным группам	30
Рисунок 9	Показатели качества жизни и активности болезни	31
Рисунок 10	Триггерные факторы ХК	32
Рисунок 11	Сопутствующие аллергические заболевания при ХК	33
Рисунок 12	Сенсибилизация к аллергенам	34
Рисунок 13	Результаты проб с аутоывороткой	35
Рисунок 14	Диагностический алгоритм при ХК	38
Рисунок 15	Эффективность стандартной терапии	39
Рисунок 16	Эффективность Н1АГ в разрезе тяжести ХК	40

Рисунок 17	Результаты эффективности различных схем терапии	41
Рисунок 18	Волдыри на коже туловища и верхних конечностей	42
Рисунок 19	Волдыри на верхних и нижних конечностях	44

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы.

Во всем мире отмечается беспрецедентный рост аллергических заболеваний. Растет показатель госпитализаций с хронической крапивницей. Наряду с этим холинергическая крапивница (ХК) на протяжении многих лет является одной из актуальных проблем клинической аллергологии.

Холинергическая крапивница, впервые описанная Duke [1], относится к разновидностям физической крапивницы, описывается с частотой до 5% среди всей популяции, с преобладанием у лиц молодого трудоспособного возраста. Симптомы ХК могут быть вызваны повышением температуры, физической нагрузкой, острой пищей или сильными эмоциями. ХК может привести к значительному ограничению трудоспособности пациентов. По уровню снижения качества жизни ХК аналогична тяжелому атопическому дерматиту и ниже, чем при псориазе или акне. ХК обычно ограничивается поражением кожи, тем не менее при тяжелом течении заболевания могут проявляться системными симптомами анафилаксии [2]. Патогенез ХК все еще остается предметом для споров, вполне вероятно, что он представляет собой многофакторный процесс. На сегодняшний день зарубежными исследовательскими группами на основе патогенеза и клинической характеристики было предложено четыре подтипа ХК [3]: 1) Аллергия на пот без ангиоэдемы, характеризуется появлением волдырей на месте инъекции ацетилхолина и может быть связана с усиленным потоотделением из потовых протоков 2) ХК фолликулярного типа, с положительным результатом теста с аутосывороткой, характеризующаяся точечными волдырями с фолликулами и отсутствием аллергии на пот. 3) ХК с периферической ангиоэдемой, сопровождающаяся ангиоотеком вокруг век, анафилаксией и атопическим дерматитом. 4) ХК с приобретенным ангидрозом и/или гипогидрозом. Различные патогенетические звенья могут отличаться ответом на терапию антигистаминными препаратами и эффективностью терапии.

Актуальность этого заболевания во многом определяется тем, что у пациентов с ХК становится невозможным выполнение многих видов физической активности, что ограничивает их работоспособность, например, у военнослужащих, спортсменов, у лиц, занимающихся физическим трудом и т.д. ХК существенно снижает качество жизни пациентов. Также острой проблемой остается резистентность к стандартной терапии части пациентов с ХК.

Нерешенность этих проблем послужила основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования.** Повышение эффективности лечения больных с различными фенотипами холинергической крапивницы на основании клинико-патогенетических особенностей.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности этиологических факторов и триггеров холинергической крапивницы среди населения г. Нур-Султан.
2. Выявить особенности клинического течения различных фенотипов холинергической крапивницы.
3. Оценить сравнительную эффективность лечения у больных с различными фенотипами холинергической крапивницы.

**Материалы исследования:** Исследование будет проводиться на 60 пациентах (от 18 до 60 лет).

Методы исследования:

1. Общеклиническое обследование.
2. Анкетирование по опросникам: определение тяжести крапивницы по шкале UAS (Urticaria Activity Score) и CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) для оценки качества жизни больных хронической крапивницей.
3. Аллергологическое обследование (кожные скарификационные пробы, определение общего Ig E, специфических Ig E).
4. Провокационные тесты (проба с физической нагрузкой).
5. Внутрикожный тест с аутоывороткой.

### **Научная новизна**

Впервые в Казахстане определены триггерные факторы, разработан новый диагностический алгоритм ХК. Изучено диагностическое значение дополнительного критерия в виде положительной пробы с аутоывороткой. Впервые предложена рекомендуемая схема ступенчатой терапии ХК.

### **Практическая значимость**

В результате проведенного исследования определены возможные триггеры при ХК. Предложена клиническая характеристика ХК. Разработан комплекс диагностических критериев ХК, для повышения качества диагностики и эффективности терапии. Предложен эффективный алгоритм лечения, основанный на международных клинических рекомендациях по крапивнице.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Физические крапивницы являются уникальной подгруппой хронической крапивницы, которые могут развиваться через различные механизмы, включая аллергические, идиопатические, цитотоксические и аутоиммунные. Физические крапивницы также имеют широкий спектр триггеров, включая воду, тепло, холод, физические упражнения, солнечный свет, давление и вибрацию. Тридцать процентов пациентов с физическими крапивницами составляют больные с ХК. Большинство случаев ХК возникают в возрасте 20 лет и пик заболеваемости отмечается в период между 26 и 28 годами [4, 5, 6]. Симптомы вызваны повышением температуры, физической нагрузкой, острой пищей или сильными эмоциями. В 89% случаев физические упражнения являются самыми частыми провокационными факторами.

Пассивное повышение температуры тела (в бане или горячей ванне) вызывают симптомы у 80%, в то время как сильные эмоции могут привести к атаке ХК в 60%; наконец, острая пища способна вызвать обострение в 29%. Самочувствие обычно улучшается со временем и у 14% пациентов с ХК может развиваться спонтанная ремиссия. ХК может вызвать значительное ограничение в трудовой жизнедеятельности для тех, кто страдает от тяжелой формы болезни. Приводя к значительному снижению качества жизни пациента, сопоставимое с тяжелом атопическим дерматитом [3].

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), Европейское сообщество по аллергии и астме (GA2EN), Европейский дерматологический форум (EDF) рекомендуют определять ХК как подтип хронической индуцированной крапивницы [7]. По данным Американской академии аллергии, астмы и иммунологии/ Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology) ХК следует рассматривать как синдром физической крапивницы/ангиоэдемы [8]. В клинических руководствах по диагностике и лечению крапивницы Японской дерматологической ассоциации она классифицируется как индуцированная [9].

К настоящему времени патогенез ХК остается невыясненным. Считается, что гистамин, холинергические агенты (например, ацетилхолин), аллергия на пот, сывороточные факторы, периферическая окклюзия и ангидроз связаны с развитием симптомов [10-14]. Основной причиной развития холинергической крапивницы является стимуляция постганглионарных симпатических нервов, иннервирующих потовые железы. Главную роль в механизме развития холинергической крапивницы играет центральный медиатор ацетилхолин, отвечающий за секрецию пота. Ацетилхолин действует через мускариновые рецепторы клеток-мишеней. В пользу этой теории говорит обострение болезни при внутрикожном введении метахолина [14]. Внутрикожная инъекция холинергических агентов может воспроизводить симптомы ХК, но не у всех пациентов [15]. Сообщается, что ионофорез пилокарпина индуцируют волдыри, которые локализованы вблизи электрода. Антагонисты ацетилхолина атропин и

скополамин препятствует развитию уртикарий в небольшой популяции пациентов с ХК. Исследования показали, что не только потовые железы, а также тучные клетки экспрессируют мускариновые рецепторы CHRМ3, которые ответственны за начало потоотделения [16]. Авторы этих работ предложили схематическую модель, в которой ацетилхолин, высвобожденный из постганглионарных симпатических нервов, не может быть захвачен ацетилхолиновыми рецепторами эккриновых желез из-за пониженной экспрессии этих рецепторов в результате переполнения ацетилхолином соседних тучных клеток, вторично по отношению к уменьшенной экспрессии ацетилхолинэстеразы. Это явление ограничено гипогидротической областью у пациентов с сопутствующим приобретенным генерализованным гипогидрозом, и не применяется к пациентам, которые имеют нормальную функцию потоотделения. Ацетилхолин может в конечном счете активировать тучные клетки и индуцировать их дегрануляцию в гипогидротической области. Однако, по опыту Fukunaga и соавт. (неопубликованные данные), H1 гистаминоблокаторы (H1АГ) неэффективны в ингибировании волдырей, образованных в гипогидротической области ХК. Кроме того, может ли ацетилхолин индуцировать деграцию тучных клеток человека *in vivo* остается спорным [17, 18]. Хотя холинергические агенты, вовлечены в патологический механизм ХК, детальные роли этих агентов в своем патогенезе требуют дальнейшего изучения. [14, 15]

В нескольких исследованиях отмечалась связь аллергии на пот в развитии ХК [16,18-21]. Adachi с соавт. [19] сообщили, что пациенты с ХК продемонстрировали положительные реакции кожи немедленного типа и освобождение гистамина из базофилов в ответ на контакт с аутологичным разведенным потом. Это же исследование показало, что после пассивного переноса сыворотки от пациента с ХК здоровым добровольцам, кожные тесты с аутологичным потом показали положительные результаты, предполагая, что эти пациенты имели аллергию I типа к собственному поту. В 2009 году Takahagi с соавт. [22] описали реакцию высвобождения гистамина из базофилов в ответ на введение полуочищенного антигена пота у 23 из 35 пациентов с ХК. В недавнем исследовании Хирагун и др. [23] идентифицировал предполагаемый белок, MGL\_1304 *Malassezia globosa*, как основной аллерген в поту пациентов с атопическим дерматитом. В другом исследовании уровень специфического Ig E очищенного MGL\_1304 в сыворотке пациентов с ХК были значительно выше, чем у группы контроля [24]. Эти выводы говорят о том, что MGL\_1304 в поту является важным антигеном у большинства пациентов с ХК. Коммерческий тест на высвобождение гистамина для MGL\_1304 в поту доступен в Японии.

У половины пациентов с хронической спонтанной крапивницей обнаруживаются Ig G-аутоантитела к FcεRIα (α-субъединицам высокоаффинных рецепторов Ig E) или к Ig E, связанных с рецептором FcεRIα на тучных клетках и базофилах кожи, в результате, которого индуцируется высвобождение гистамина [25]. Внутрикожный тест с аутологичной сывороткой (ТАС)

информативен для выявления этих аутологичных сывороточных факторов [25, 26]. Sabroe и соавт. [26] сообщили, что у одного из девяти пациентов с ХК был положительный результат кожного теста с аутологичной сывороткой. Аналогично, Fukunaga A и соавт. ранее показали положительный результат ТАС у 8 из 15 пациентов с ХК [15]. В исследовании Kim JE и соавт. у одной трети всех пациентов с ХК обнаружена связь с сывороточными факторами [27]. Результаты этих исследований и гистологическое подтверждение дегрануляции тучных клеток кожи после внутрикожной инъекции аутологичной сыворотки [28], позволяют полагать, что анти-FcεRIα аутоантитела играют важную роль в патогенезе ХК и, вероятно, обладают выраженной гистамин-высвобождающей активностью.

Несколько исследований указывают на то, что ХК вызвана окклюзией кожных пор. Kobayashi et al. [13] показали, что биопсия образцов двух пациентов с ХК и гипогидрозом, проявлялась окклюзией протоков роговыми пробками потовых желез. Авторы предположили, что окклюзия пор приводит к просачиванию пота, содержащего многочисленные воспалительные ферменты и цитокины, индуцирующих местное и лимфоцитарное воспаление вокруг протоков потовых пор и обуславливает неаллергические механизмы развития ХК. Они предположили, что окклюзия потовых каналов и последующее усиленное выделение пота отвечают за развитие ХК, которая сопровождается гипогидрозом. В своем исследовании Rho [29] указал, что симптомы ХК максимально проявлялись в зимний период. Fukunaga A и соавт. также описали пациента с приобретенным идиопатическим генерализованным ангидрозом в сочетании с ХК, чья гистопатология показала окклюзию поверхностных протоков потовых желез и инфильтраты, содержащие лимфоциты и тучные клетки вокруг потовых желез [30]. Предыдущие исследования показали, что у некоторых пациентов с ХК отмечался приобретенный генерализованный гипогидроз / ангидроз с различным патогенезом [11, 12, 13]. Приобретенный идиопатический генерализованный ангидроз (ПИГА) – это, нарушение выделения пота, характеризующееся недостаточным потоотделением, в ответ на тепловые раздражители, вызванное недостаточностью стимулятора потовых желез, что, вероятно, является дисфункцией постсинаптической стороны нервного сплетения потовых желез [31]. Что касается гипогидроза, то приблизительно 30-60% пациентов с ПИГА демонстрируют осложнения ХК, также известные как идиопатическая недостаточность потоотделения или гипогидротическая ХК [32]. На сегодняшний день не опубликованы эпидемиологические данные об ПИГА, поэтому его распространенность и связанная с этим заболеваемость остаются неизвестными. Предполагается, что ПИГА является редким, т.к. имеются сообщения примерно о 100 случаях. Однако пациентам с ПИГА могут ошибочно диагностировать патологию и точный диагноз бывает выставлен только у небольшой доли пациентов, учитывая, что наличие ПИГА не подтверждается. Действительно, первый случай ПИГА был диагностирован и зарегистрирован в 2009 году [30].

В течение следующих 8 лет приблизительно 20 пациентов были диагностированы с ПИГА (Fukunaga и др. неопубликованные данные), что предполагает, что может существовать больше пациентов с ПИГА. Было проведено эпидемиологическое обследование комитетом, состоящим из членов, уполномоченных Японской дерматологической ассоциации, Японского общества нейровегетативных исследований и Японского общества исследования пота [33]. Всего 145 случаев ПИГА было выявлено в 94 отделениях неврологии или дерматологии в японских университетских больницах с 2010 по 2015 год. Заболеваемость была значительно выше у мужчин (126 мужчин и 19 женщин), как и в предыдущем докладе. Ингибирование потоотделения, который необходим для регулирования температуры тела, приводит к дискомфорту, гипертермии, тошноте, рвоте, головной боли и тепловому удару. ПИГА часто сопровождается ХК с симптомами покалывания, неприятными ощущениями и сильным зудом. Fukunaga с соавт. сообщили, что нелеченный ПИГА сопровождается снижением качества жизни, больше, чем при любой другой болезни кожи [34]. Как описано выше, у пациентов с ПИГА наблюдается снижение экспрессии CHRМ3 в потовых железах [8]. Недавние исследования установили, что тучные клетки способны экспрессировать мускариновые рецепторы (CHRМ3), которые являются холинергическими в регуляции потоотделения. Sawada с соавт. (2010 г.) показали, что снижение количества мускариновых рецепторов на потовых железах в результате аутоиммунных, дегенеративных, наследственных факторов не сопровождается их уменьшением на тучных клетках у пациентов с генерализованным гипогидрозом. Таким образом, нарушение продукции пота может быть причиной локального повышения ацетилхолина, что приводит к активации CHRМ3 на тучных клетках вблизи потовых желез и их дегрануляции, вызывая клинические проявления болезни [16]. Данная гипотеза требует дальнейшего изучения, учитывая описанные клинические случаи пациентов с гипогидрозом, у которых не было обнаружено экспрессии CHRМ3 на тучных клетках [31]. Недавний отчет показал, что повышенный уровень канцерозембрионального антигена в сыворотке может быть маркером активности ПИГА [35].

Недавно были предложены четыре подтипа ХК, основанных на патогенезе и клинических признаках: 1) Аллергия на пот без ангиоэдемы, характеризуется появлением волдырей на месте инъекции ацетилхолина и может быть связана с усиленным потоотделением из потовых протоков [9] 2) ХК фолликулярного типа, с положительным результатом ТАС, характеризующаяся точечными волдырями с фолликулами и отсутствием аллергии на пот. 3) ХК с периферической ангиоэдемой, сопровождающаяся ангиоотекотом вокруг век, анафилаксией и атопическим дерматитом. 4) ХК с приобретенным анhidрозом и / или гипогидрозом [3, 13, 32].

Клинические проявления ХК возникают в течение 15-20 мин после воздействия пускового фактора и сохраняются до 1-2 ч [3]. У части пациентов отмечается рефрактерный период после воздействия фактора, когда нет



ответной реакции на последующие стимулы, но в остальных случаях симптомы крапивницы повторяются каждый раз при воздействии провоцирующего фактора [33]. ХК характеризуется развитием многочисленных отдельных небольших уртикарий, обычно 1-3 мм в диаметре, с красным венчиком. Однако эти волдыри могут становиться крупнее и сливаться друг с другом. Высыпания возникают в любом месте тела кроме ладоней, подошв и подмышечных впадин, но наиболее часто на туловище [3, 33, 34].

Терапевтический подход при ХК основывается в значительной степени на наличие дисфункции потоотделения. Терапией первой линии для пациентов с ХК являются блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, но многие пациенты проявляют только умеренный ответ на стандартные дозы данных препаратов [36-38]. Увеличение дозы H1-гистаминоблокаторов у пациентов с ХК, которым не помогают стандартные дозы могут уменьшить активность болезни, но это отмечается у менее половины всех пациентов [39]. Сообщается, что добавление к терапии H2 блокаторов гистаминовых рецепторов эффективно у пациентов с рефрактерной ХК, которые были невосприимчивы к лечению H1-гистаминоблокаторами [3]. Другие исследования продемонстрировали эффективность скополамина бутилбромида (антихолинергический агент) [50]; комбинации с пропранололом (b2-адренергический блокатор), антигистаминных препаратов и монтелукаста [51]; и лечение инъекциями ботулинического токсина [52]. Есть сообщения об эффективности высоких доз даназола (600 мг в день), но профиль побочных эффектов даназола ограничивает его использование [41]. Другие исследования показали, что омализумаб (рекомбинантное гуманизованное моноклональное Ig G1 к антителу, которое связывается с Ig E) был эффективен при тяжелых формах ХК [40,44,47,53,54,57,59], хотя сообщается и о случаях его неэффективности [46]. Также были описаны протоколы десенситизации, включающие регулярные физические упражнения и купание или лечение с помощью аутологичного пота у пациентов с ХК с аллергией на пот [31, 43, 27]. Некоторые исследователи предлагают системное введение кортикостероидов таких как внутривенная высокодозная (500-1000 мг) пульс терапия. Данные рекомендации заслуживают внимания на основе результатов, представленных в многочисленных отчетах, несмотря на недостаточный уровень научно-обоснованных доказательств [60]. Пробное назначение пероральных иммунодепрессантов оправдано у пациентов, которые не реагируют на стероидную пульс терапию [44]. Отмечается, что местное применение кератолитических средств эффективно при лечении ХК с гипогидрозом, что связано с окклюзией потовых каналов [12].

Таким образом, в этом обзоре представлены современные данные об этиопатогенезе, клинических проявлениях, классификации, способах лечения ХК. Представленные клинико-патогенетические особенности улучшат понимание патологического механизма ХК, позволят оптимизировать диагностику и подбор дифференцированной терапии.

## Дизайн исследования



## **2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на базе ТОО «Лечебно-диагностического центра Умит» и Национального научного центра материнства и детства.

Исследование одобрено Этическим Комитетом МУА. Перед проведением обследования у пациентов получено информированное согласие. Работа выполнялась в соответствии проведению проспективного клинического исследований. При выполнении данного исследования применялись клинико-лабораторные, аллергологические, инструментальные методы обследования больных ХК.

### **2.1 Общая характеристика наблюдаемых больных**

Всего за период исследования в 2017-2019 гг. под наблюдением находилось 60 больных мужчин и женщин в возрасте от 18 до 60 лет с ХК различной тяжести. Средний возраст пациентов составил  $33 \pm 10,76$  лет.

Больных включали в исследование в соответствии с критериями включения и исключения

#### **2.1.1 Критерии включения в исследование:**

1. возраст 18 лет и старше;
2. информированное согласие с подписью и датой;

#### **2.1.2 Критерии для исключения:**

1. тяжелая соматическая патология (эпилепсия, заболевания почек, печени, желудочно-кишечной, нервной и сердечно-сосудистой систем)
2. выявление активной стадии злокачественного новообразования, требующей лучевой или химиотерапии;
3. беременность, лактация;
4. тяжелые психические заболевания, низкая комплаентность, отказ от участия в исследовании.

### **2.2 Дизайн клинических исследований**

При выполнении клинических исследований нами обеспечивались:

Соблюдение требований законодательства Республики Казахстан в сфере здравоохранения, науки и образования:

– все диагностические и лечебные медицинские манипуляции осуществлялись в строгом соответствии с утвержденными Министерством Здравоохранения Республики Казахстан нормативно-правовыми актами и регламентирующими документами при соблюдении требований Министерства образования и науки Республики Казахстан к проведению научных исследований.

Соблюдение норм общей и медицинской этики:

- внимательное и вежливое отношение к пациентам;
- создание благоприятной психологической атмосферы для проведения диагностики и лечения.

### 3. Соблюдение прав пациента и его семьи [61,62]:

- бесплатная медицинская помощь в рамках ГОБМП;
- возможность выбора, замены врача или медицинской организации;
- получение независимого мнения о состоянии своего здоровья и проведение консилиума;
- получение информации об уходе, лечении, профилактике, подготовке к манипуляциям;
- неразглашение конфиденциальных сведений, составляющих врачебную тайну, кроме особо оговоренных случаев;
- разрешение на использование медицинских данных в научных целях;
- возможность обжалования действий (бездействий) медицинских работников;
- надлежащая оценка и контроль боли;
- ведение диалога в понятной для пациента форме и на удобном для пациента языке;
- разрешение на поддержку со стороны семьи, родственников и друзей;
- право на исчерпывающую информацию о назначаемом методе диагностики и лечения;
- своевременность получения пациентом медицинской помощи (услуги).
- возможность отказаться от медицинского обследования или метода лечения;
- требовать возмещения ущерба в случае причинения вреда здоровью;
- требовать беспрепятственного допуска священнослужителя, адвоката или представителя власти.

## **2.3 Программа общеклинического, лабораторного и инструментального обследования больных ХК**

Обследование пациентов с ХК проводилось согласно стандартам диагностики аллергических заболеваний и включало общеклинические методы исследования и специфическое аллергологическое обследование в условиях аллергологического кабинета. Обследование и терапия проводились трехэтапно, во время трех консультаций пациентов. Во время первичной консультации проводился сбор и анализ анамнестических данных, объективный осмотр, изучались данные направительной документации, амбулаторных карт наблюдения по месту жительства. Отменялось раннее назначенное лечение крапивницы сроком на 3-5 дней. Для оценки тяжести течения крапивницы, пациентам было предложено в течение этого периода заполнить дневник самоконтроля (шкала Urticaria Activity Score). На 3-5 день наблюдения во время второй консультации проводили оценку тяжести течения ХК. Для характеристики степени тяжести ХК использовалась классификация, основанная на бальной оценке основных клинических симптомов заболевания

(количества уртикарных элементов, интенсивности кожного зуда), разработанная совместно рабочими группами EAACI, GA2LEN, EDF, WAO [49].

Во время второго приема также проводилась оценка качества жизни пациента. С этой целью использовали валидизированный опросник CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire опросник для оценки качества жизни больных хронической крапивницей) [70,71].

Согласно клиническому протоколу МЗ РК-2014 по ведению крапивницы предусмотрено проведение значительного объема исследований с применением лабораторных и инструментальных методов. Проводилось лабораторное обследование:

- общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови

Анализ крови был исследован в клинико-диагностической лаборатории «Олимп».

Инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопия по показаниям. При выявлении сопутствующей патологии, пациент был направлен к смежным специалистам на консультацию. Они, в свою очередь, для уточнения диагноза назначали дополнительные методы исследования, соответствующие выявляемой патологии (обнаружение антител к антигенам паразитов и гельминтам методом ИФА, определение уровня ТТГ, Т3 и Т4, анти ТПО, фиброгастродуоденоскопию)

## **2.4 Методы аллергологического исследования**

Аллергологические методы обследования включали сбор аллергологического, фармакологического, пищевого анамнеза, кожные тесты с различными группами аллергенов, определение уровня общего и специфических Ig E в сыворотке крови (по показаниям), провокационная проба с физической нагрузкой, холодовая аппликационная проба, определение наличия уртикарного дермографизма, внутрикожный тест с аутосывороткой.

**2.4.1.** Аллергологический анамнез включал сбор данных согласно общепринятой схеме [63- 66]. Он содержал сведения о начале, характере течения, по длительности, взаимосвязи обострения заболевания и контакта с причинно-значимыми аллергенами, сезонности заболевания. Во время сбора анамнеза были использованы вопросы из Приложения №1

**2.4.2.** Проводилась оценка активности крапивницы в баллах по шкале UAS (Urticaria Activity Score), таблица 1. Симптомы оценивались во время визита у врача и самостоятельно в дневнике самоконтроля в течение 3-5 дней.

Таблица -1 Оценка активности заболевания у пациентов с крапивницей по шкале UAS [63,64]

Баллы	Волдыри	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Мало (< 20 волдырей/24 ч)	Слабый (присутствует, но не беспокоит пациента)
2	Немного (20-50 волдырей/ 24 ч)	Средний (беспокоит пациента, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Много, интенсивный процесс (>50 волдырей/24 ч или гигантские уртикарии, занимающие большую площадь кожи)	Интенсивный (тяжелый зуд, который существенно влияет на дневную активность и сон)

Сумма баллов: 0-2 – легкая крапивница, 3-4 – средней тяжести, 5-6 – тяжелая. Максимальная сумма баллов – 6, что соответствует очень тяжелому течению крапивницы.

**2.4.3.** Пациентам оценивалось качество жизни при помощи опросника CU-Q2oL [70, 71], приложение 3. Опросник состоит из 6 шкал (интенсивность зуда и высыпаний, изменения на коже (отечность), качество повседневной жизни, качество сна, ограничения, внешний вид) и содержит 23 вопроса (приложение 2,3)

При пропуске более половины вопросов шкалы суммарный балл по этой шкале не подсчитывали. Для перевода в наглядную систему значений от 0 до 100 проводили трансформацию полученных баллов по формуле (Рисунок 1):

$$\text{Трансформированная шкала} = \frac{\text{Настоящая оценка шкалы} - \text{Минимально возможная оценка шкалы}}{\text{Вероятная ранжированная оценка шкалы}} \times 100$$

Рисунок 1- Формула для расчетов процентного показателя качества жизни по шкале CU-Q2oL

Суммарный результат имел значения от 0 до 100 и отражал процентное отношение к максимально возможному результату (более высокий показатель – более высокий уровень КЖ).

**2.4.4.** Для подтверждения аллергической реакции части пациентов по показаниям проводили кожные скарификационные пробы [66]. При постановке кожных скарификационных тестов использовали стандартизированные экстракты серийных аллергенов (пищевые, бытовые, эпидермальные и пыльцевые), содержащие 10 000 PNU (единиц белкового азота) в 1 мл. Кожные

пробы проводили на очищенной спиртом коже внутренней поверхности предплечья. Расположение каждого аллергена было помечено ручкой чтобы правильно идентифицировать результаты теста. Одновременно, с аллергенами проводили кожные пробы с отрицательным контролем (тест-контрольной жидкостью) и с положительным контролем (0,01% раствором гистамина дигидрохлорида). Каплю каждого тестируемого раствора наносили по одной капле (0,1 мл) на расстоянии 0,3-0,4 см друг от друга. Стерильными скарификаторами, индивидуальными для каждого препарата, через капли наносили скарификации длиной до 0,5 см. Оценку результатов кожных тестов проводили через 15-20 минут по стандартной шкале. Результаты кожных проб с аллергеном учитывались лишь в тех случаях, когда тест-контроль был отрицательным, а 0,01% раствор гистамина дигидрохлорида был положительным.

Таблица 2- Оценка скарификационных аллергических проб

Оценка реакции		Размер и характер реакции
Отрицательная		Отсутствие волдыря, гиперемии
Положительная	+	Волдырь 2-3 мм, гиперемия
Положительная	++	Волдырь 4-5 мм, гиперемия
Положительная	+++	Волдырь 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями, гиперемия
Положительная	++++	Волдырь более 10 мм, гиперемия или волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия

**2.4.5.** Провокационный тест проводился в теплом душном помещении или в теплой одежде. Потоотделение стимулировалось при помощи интенсивной ходьбы в течение 30 мин или бега на месте в течение 5-15 мин. Оценку теста проводили спустя 10 мин после теста. Положительным результатом считалось появление мелких волдырей, диаметром 0,2-0,3 см, окруженных венчиком гиперемии.

Результат теста с физической нагрузкой фиксировался в таблице 5.

Таблица 3- Тест с физической нагрузкой.

Тест с физической нагрузкой	Уртикарии	Зуд

Для исключения холодовой крапивницы проводился провокационный тест с аппликацией кубика льда. На кожу передней поверхности предплечья прикладывали кубик льда на 5-20 мин. По истечении указанного времени фиксировали результат.

**2.4.6** Определение общего и специфических Ig E проводилось на автоматическом ИХЛ-анализаторе «Phadia 250» для диагностики заболеваний аллергического и аутоиммунного генеза.



Рисунок- 2 Автоматический анализатор Phadia 250

Кровь пациента брали из вены в обычную пробирку. Фиксировали время взятия и отделяли сыворотку от форменных элементов. Для проведения одного теста использовали 5 мкл сыворотки крови. Результаты оценивались по классовой системе оценки (класс 1: от 0,35 до <0,7 кЕ / л, класс 2: от 0,70 до <0,35 кЕ / л, класс 3: от 3,50 до <17,5 кЕ / л, класс 4 составляет от 17,5 до <50 кЕ / л, а класс 5 - от 50 до <100 кЕ / л, класс 6: от  $\geq 100$  кЕ / л). Результаты были признаны положительными для значений 0,35 кЕ / л или более.

Во время исследования в клинко-диагностической лаборатории «Олимп» по показаниям были определены такие показатели крови как: количество форменных элементов крови, цветной показатель, лейкоцитарная формула, СОЭ, биохимический анализ крови (функциональные пробы печени, уровень щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, холестерина, белка, глюкозы, СРБ), гормоны (ТТГ, Т3 и Т4, анти ТПО).

**2.4.7** Кожный тест с аутосывороткой [58,73-75] был проведен у 20 пациентов. Было получено информированное согласие. За 2-3 дня до проведения теста пациентам были отменены антигистаминные препараты. Пациент не должен принимать иммунодепрессанты за 2 месяца до теста. Тест проводился на сгибательной поверхности предплечья, тестовая зона не имела высыпаний.



Утром, натощак из кубитальной вены проводился забор крови, в объеме 5 мл, Венозная кровь была собрана в стерильную одноразовую пробирку без антикоагулянта или ускорителя свертывания (BD Vacutainer®)

После 30 минутной седиментации при комнатной температуре, кровь центрифугировали в течение 10 минут при относительной центробежной силе 450–500 г. Использовали свежую сыворотку для тестирования кожи, чтобы свести к минимуму любой риск загрязнения образца или ошибки маркировки. Техника тестирования кожи с аутосывороткой. выполнялась с помощью стерильного шприца "Bioject" Budget 1мл 100IU с иглой 30Gx1/2". На обработанную антисептиком переднюю поверхность предплечья внутрикожно вводили 0,5 мл аутосыворотки срезом иглы вверх в поверхностный папиллярный слой дермы до образования пальпируемой папулы. Размер папулы составлял 6-7 мм.

Положительный контроль был подтвержден прик-тестом гистамина 0,01% (Иммунолог, Украина, Винница). Для отрицательного контроля внутрикожно вводили 0,5 мл стерильного физиологического раствора 0,9%. Аутосыворотку, отрицательный и положительный контроль вводили на расстоянии 3–5 см друг от друга. Результаты проб измеряли через 30 минут (рисунок №2).

Положительной пробой с аутосывороткой считалась реакция кожи в виде волдыря диаметром более 1,5 мм или более, чем ответ, вызванный физиологическим раствором, через 30 мин. Измеряли максимальный вертикальный (d1) и горизонтальный (d2) диаметры папул. Далее был рассчитан средний диаметр папул (D)  $[D = (d1 + d2) / 2]$ . Полученные результаты измерения сравнили с результатами контрольных проб (рисунок №3).



Рисунок 3- Внутрикожный тест с аутоывороткой



Рисунок 4- Результаты внутрикожного теста с аутоcывороткой

## 2.5 Дифференцированный подход к лечению больных ХК.

Третьим этапом нашего исследования был анализ эффективности стандартных доз H1АГ и подбор препаратов ступенчатой терапии ХК. В соответствии с клиническим протоколом МЗ РК 2014 г. по ведению крапивницы всем пациентам была назначена терапия H1АГ препаратами 2 поколения в стандартных суточных дозах. Оценивалась эффективность терапии в течение 7 дней. В зависимости от эффективности стандартной терапии пациенты были разделены на 2 группы. В группе с отсутствием контроля заболевания в течение 14 дней, основываясь рекомендациями Международного консенсуса по хронической крапивнице 2013 г. (рисунок №4), рассматривалась терапия альтернативной линии [64]. Согласно данному алгоритму лечения пациентам назначались H2АГ и монтелукаст.

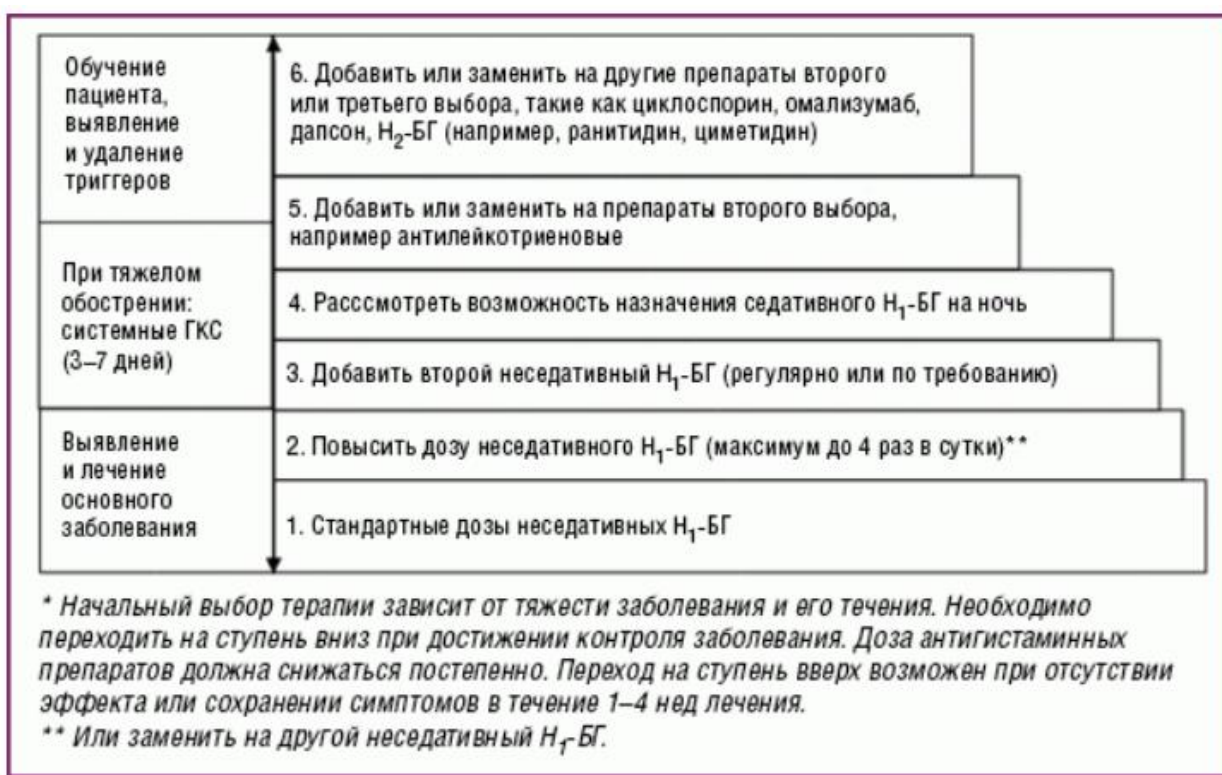


Рисунок 5- Ступенчатая терапия крапивницы рекомендованная EAACI/GA (2) LEN/ EDF/WAO [64]

## 2.6 Статистическая обработка данных

Результаты, полученные во время исследования были статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.4 и Microsoft Excel 2019. Результаты исследования обрабатывали параметрическими и непараметрическими методами. В случае нормального или приближенного к нормальному распределения признака результаты представляли в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$ -средняя арифметическая,  $\sigma$  – стандартное квадратичное отклонение. При

сравнении номинальных переменных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Связь считалась статистически значимой при  $p \leq 0,05$ .

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Общая характеристика больных ХК

В исследование было включено 31 (51,7%) пациентов мужского пола и 29 (48,3%) - женского (соотношение 1,07:1). Возраст пациентов составлял от 18 до 60 лет, медиана -  $29,5 \pm 10,76$  лет.

Исследуемая группа пациентов, страдающих ХК, была неоднородна по возрастному составу: от 18 до 20 лет – 5 человек (8,3%), от 21 до 30 лет – 28 человек (46,7%), от 31 до 40 лет – 11 человек (18,3%), от 41 до 50 лет – 11 человек (18,3%), от 51 до 60 лет – 5 человек (8,3%). Преобладающее большинство пациентов составляли лица молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 30 лет). В возрастных группах 18-20 лет, 21-30 лет и 31-40 лет преобладали мужчины (таблица № 6)

Таблица 4- Распределение больных ХК по возрасту и полу

Возраст, лет	Пол, n (%)		Всего, n (%)
	ж	м	
18-20	0	5 (8,3)	5 (8,3)
21-30	12 (20)	16 (26,7)	28 (46,7)
31-40	5 (8,3)	6 (10)	11 (18,3)
41-50	8 (13,3)	3 (5)	11 (18,3)
51-60	4 (6,7)	1 (1,7)	5 (8,3)
Всего	29 (48,3)	31 (51,7)	60 (100)



Рисунок -6 Распределение больных по полу и возрасту

До момента включения пациентов в исследование длительность заболевания в среднем составила  $12 \pm 9,67$  месяцев. При анализе длительности заболевания больные распределились следующим образом: из 60 пациентов

больше 3 лет страдали двое (3,3%), 3 (5%) пациента болели в промежутке от 2 до 3 лет, 12 (20%) пациентов болеют менее 2 лет, но больше 1 года, от 6 месяцев до года ХК болеют 19 пациентов и большая часть пациентов -24 (40%) обратились в клинику при длительности болезни менее 6 месяцев (таблица №7). В большинстве случаев отмечается длительное рецидивирующее течение.

Таблица 5– Распределение больных в зависимости от длительности болезни

Длительность ХК	n (%)
до 6 мес	24 (40)
6 мес-1 г	19 (31,7)
1-2 г	12 (20)
2-3 г	3 (5)
больше 3 лет	2 (3,3)

Таблица 6- Распределение больных ХК по длительности болезни и полу

Длительность ХК	Пол, n (%)		Всего n (%)
	муж	жен	
до 6 мес	11 (18,3)	13 (21,7)	24 (40)
6 мес-1 г	10 (16,7)	9 (15)	19 (31,7)
1-2 г	7 (11,7)	5 (8,3)	12 (20)
2-3 г	1 (1,7)	2 (3,3)	3 (5)
больше 3 лет	2 (3,3)	0	2 (3,3)

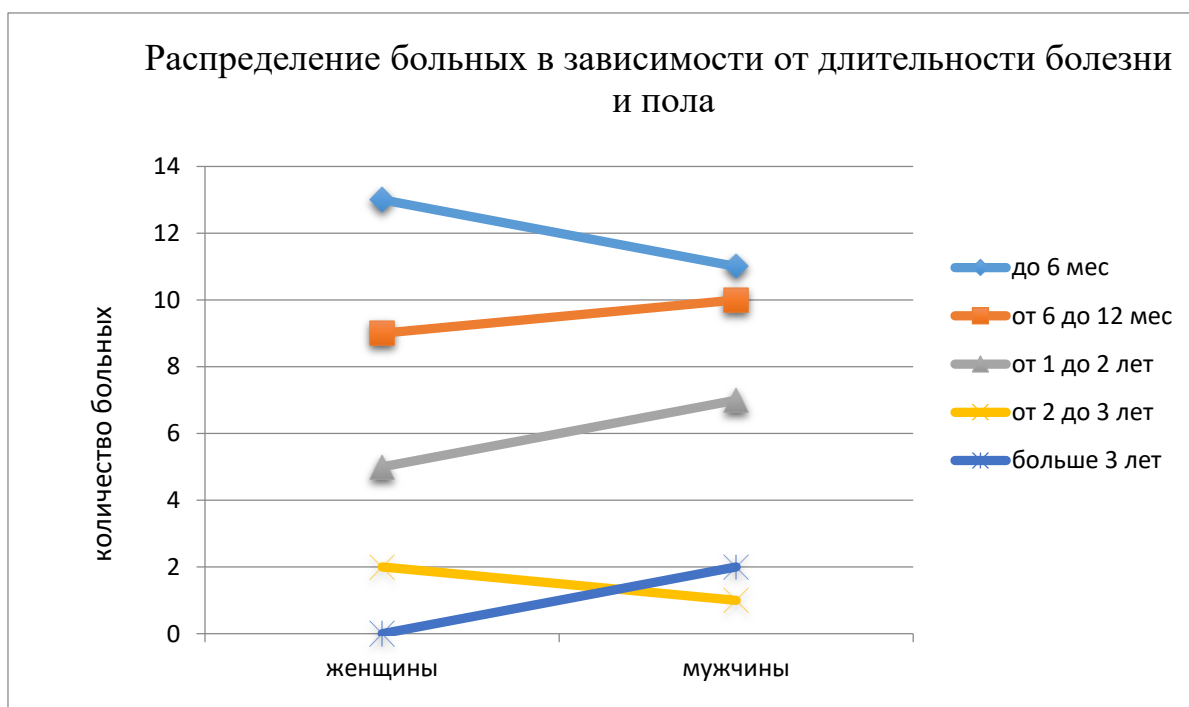


Рисунок 7- Распределение больных в зависимости от длительности болезни и пола

Связь между длительностью заболевания и полом статистически не значима, уровень значимости  $p > 0,05$ . Значение  $\chi^2 = 2,822$ . Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p < 0,05$  составляет 9,488. Уровень значимости  $p = 0,588$ .

Из таблицы 4 было выявлено, что ХК наблюдается у лиц обоего пола с одинаковой частотой.

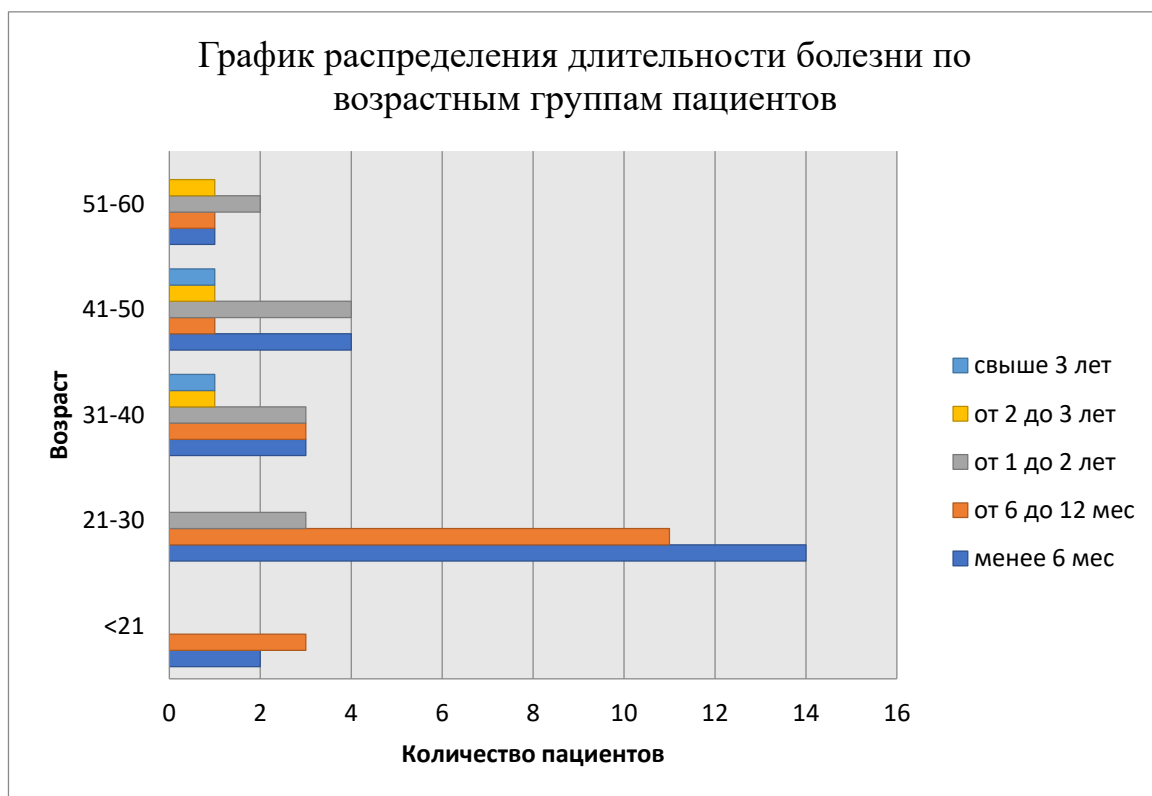


Рисунок 8- Распределение больных по длительности болезни и возрастным группам

Для оценки тяжести течения ХК, на основании дизайна клинического исследования, на 3-5 день наблюдения во время второй консультации провели анализ дневника самоконтроля (шкала UAS). Также в рамках нашего исследования пациентам была проведена оценка качества жизни используя опросник CU-Q2oL. Анкета опросника CU-Q2oL заполнялась пациентами самостоятельно в течение 10 минут. При этом исключалось возможное влияние интервьюера на пациента.

Таблица 7- Показатели качества жизни и активности болезни

Опросник (общий средний балл)	Легкая степень тяжести, n=20 (33,3%)	Средняя степень тяжести, n=37 (61,7%)	Тяжелая степень тяжести, n=3 (5%)
CU-Q2oL	78,4±2,74	52,84±4,81	28,67± 1,53
UAS	1,7±0,47	3.59±0,49	5.33±0,58



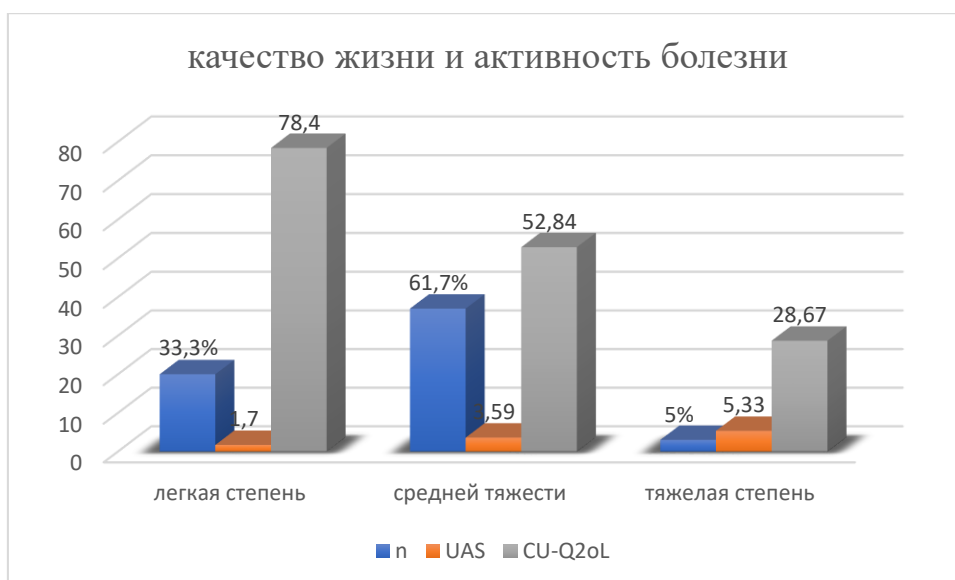


Рисунок 9- Показатели качества жизни и активности болезни

В зависимости от средних значений показателей качества жизни и активности болезни пациенты были распределены следующим образом: с ХК легкой тяжести – 20 (33,3%), с ХК средней тяжести – 37 (61,7%) и с тяжелой степенью – 3 (5%).

Коэффициент корреляции ( $r$ ) равен -1.000. Связь между активностью болезни и качеством жизни - обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – функциональная. Число степеней свободы ( $f$ ) составляет 58.  $t$ -критерий Стьюдента равен -886,062. Критическое значение  $t$ -критерия Стьюдента при данном числе степеней свободы составляет 2.002.  $t_{\text{набл}} < t_{\text{крит}}$ , зависимость признаков статистически не значима ( $p=0.000000$ ). Уравнение парной линейной регрессии:  $y = 101,57064 - 13,59341 * x$ . Коэффициент детерминации  $r^2$  равен 1,000 (факторный признак  $x$  определяет 100% дисперсии зависимого признака  $y$ ). Средняя ошибка аппроксимации (характеризует адекватность регрессионной модели) составляет 0,2%

Таблица 8 - Распределение частоты обострений симптомов ХК

Частота появления симптомов	Количество пациентов с уртикариями и зудом n(%)	Количество пациентов с ангиоэдемой n(%)
ежедневно	12 (20%)	-
Несколько раз в неделю	45 (75%)	1 (1,7%)
Несколько раз в месяц	2 (3,3%)	2 (3,3%)
Эпизодически	1 (1,7%)	15 (25%)
Не отмечали	-	42 (70%)

Анализ частоты обострений симптомов ХК выявил, что зуд, уртикарии наиболее часто наблюдались ежедневно (20%) или несколько раз в неделю

(75%). Ангиоэдема отмечалась эпизодически в 25% случаев, большинство пациентов не отмечали отека (70%).

### 3.2 Триггеры при различных фенотипах ХК

Исследование причин и предрасполагающих факторов к развитию ХК при анализе литературных и данных нашего исследования выявило следующие особенности: провокаторами ХК является стимуляция потоотделения при повышении температуры тела во время физических нагрузок, стресса, эмоций, а также пищевые продукты и алкоголь [58].

Таблица 9- Триггеры, провоцирующие ХК

Триггерные факторы	Количество больных
	n (%)
Стрессовые ситуации	32 (53,3)
Прием пищи и алкоголь	15 (25)
НПВС	3 (5)
Другие лекарственные средства	1 (1,7)
Менструальный цикл	1 (1,7)
Физическая нагрузка	41 (68,3)
Горячий душ	22 (36,7)
Жаркий воздух	17 (28,3)
Холодный воздух	1 (1,7)

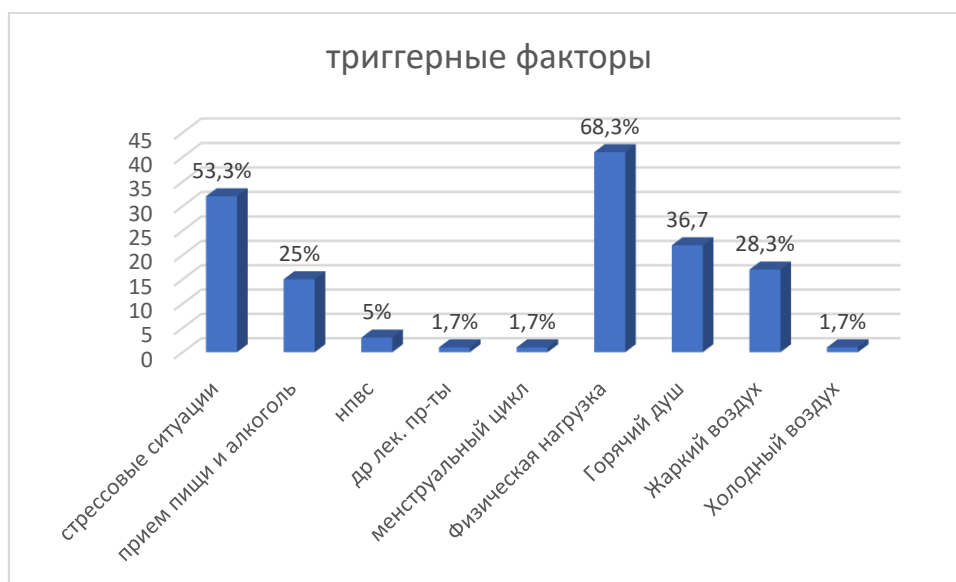


Рисунок 10- Триггерные факторы ХК

Следует отметить, что самыми частыми провоцирующими факторами ХК в исследуемой группе были стрессовые ситуации (32 пациента 53,3%). Симптомы крапивницы обострялись на фоне психоэмоционального напряжения, под влиянием отрицательных эмоций. Физическая нагрузка

(плавание, бег, тренировки в спорт зале и др.) как неспецифический фактор был отмечен у 41 (68,3%) пациента. Горячий душ – в 22 случаях (36,7%), жаркая погода – в 17 (28,3%) и прием пищи и алкоголя – в 15 (25%) соответственно. У 2 (3,3%) пациентов отмечалась связь с употреблением острой пищи.

### 3.3 Результаты специфического аллергологического обследования

Анализ анамнестических данных, результатов кожных скарификационных проб, провокационных проб, определение общего и специфических Ig E выявил наличие сопутствующих аллергических заболеваний у 21 (35%) пациента с ХК. При изучении структуры аллергологических заболеваний в анамнезе выявлено: аллергический ринит (АР) у 11 (52,4%), атопический дерматит (АД) у 5 (23,8%), контактный дерматит (КД) у 4 (19%), бронхиальная астма (БА) у 1 (4,8%)

Таблица 10- Сопутствующие аллергические заболевания

Заболевание	Количество больных n=21 (%)
Аллергический ринит	11 (52,4)
Контактный дерматит	4 (19)
Атопический дерматит	5 (23,8)
Бронхиальная астма	1 (4,8)

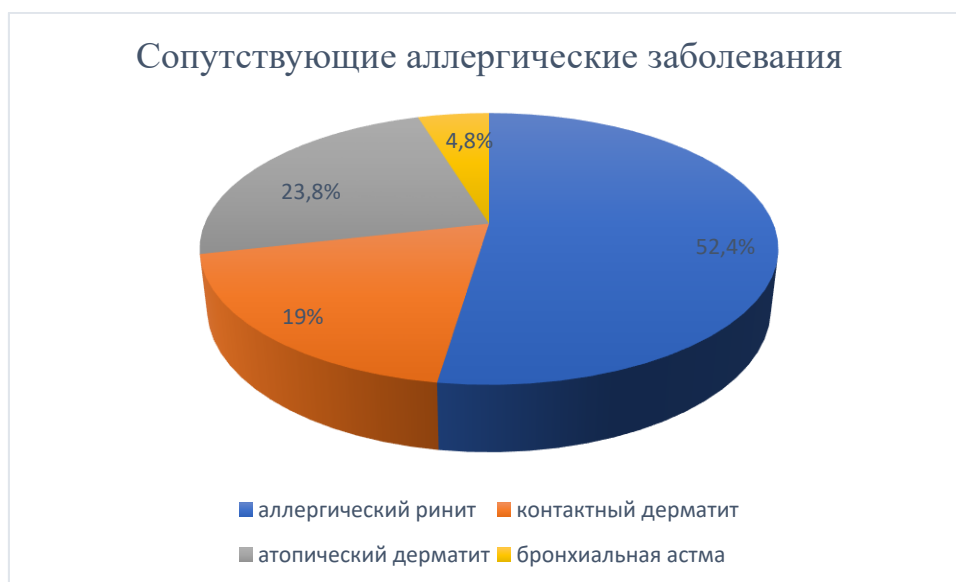


Рисунок 11-Сопутствующие аллергические заболевания при ХК

Было отмечено, что в спектре аллергических заболеваний преобладала сенсibilизация к бытовым и пыльцевым аллергенам: 13 (21,7%) и 4 (6,7%) пациентов, соответственно. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 13,134. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p < 0.05$  составляет 16,919.

Связь между аллергенами и аллергическими заболеваниями статистически не значима, уровень значимости  $p > 0.05$

Таблица 11- Сенсibilизация к аллергенам в разрезе сопутствующих аллергических заболеваний

аллергены	АР	КД	АД	БА
Пыльцевые	3 (5%)	0	1 (1,7%)	0
Бытовые	9 (15%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)
Аллергены животных	1 (1,7%)	0	0	0
Пищевые	0	0	3 (5%)	0

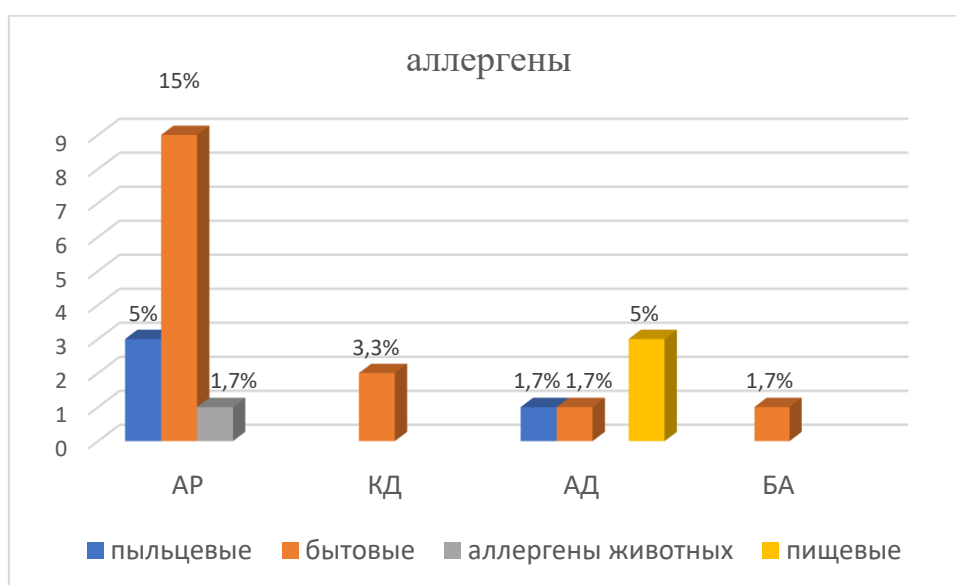


Рисунок 12- Сенсibilизация к аллергенам

В ходе исследования было выявлено преобладание аллергического ринита (18,3%) и атопического дерматита (8,3%). В спектре сенсibilизации преобладала чувствительность к бытовым аллергенам (21,7%).

Провокационный тест (интенсивная ходьба до 30 мин или бег на месте в течение 5-15 мин) был положительным у 48 пациентов с ХК.

Таблица 12- Тест с физической нагрузкой

Тест с физической нагрузкой	Уртикарии	Зуд
	48 (80%)	45 (75%)

Провокационный тест с аппликацией кубика льда не был положительным ни у одного пациента с ХК, что исключило наличие холодовой крапивницы.

Таким образом выявлено, что ХК встречается у лиц мужского 31 (51,7%) и женского пола 29 (48,3%) с примерно одинаковой частотой. Медиана возраста пациентов составила 33 года. Медиана длительности болезни – 12 месяцев.

Зуд и уртикарии чаще всего возникали ежедневно (20%) или несколько раз в неделю (75%). Ангиоэдема отмечалась эпизодически в 25% случаев.

В структуре самых частых провоцирующих факторов обострения заболевания выявлены физическая нагрузка, эмоциональный стресс, горячий душ и жаркий воздух (68,3%, 53,3%, 36,7% и 28,3%, соответственно).

У трети пациентов (35%) ХК протекает на фоне сопутствующих аллергических заболеваний. Среди которых преобладал аллергический ринит (18,3%) и атопический дерматит (8,3%). В спектре сенсibilизации преобладала чувствительность к бытовым аллергенам (21,7%).

### 3.4 Диагностические особенности ХК

На основании литературных данных внутрикожная проба с аутосывороткой рассматривается как один из диагностических тестов аутоиммунной крапивницы. В рамках нашего исследования для определения диагностической значимости внутрикожной пробы с аутосывороткой было обследовано 20 пациентов с ХК.

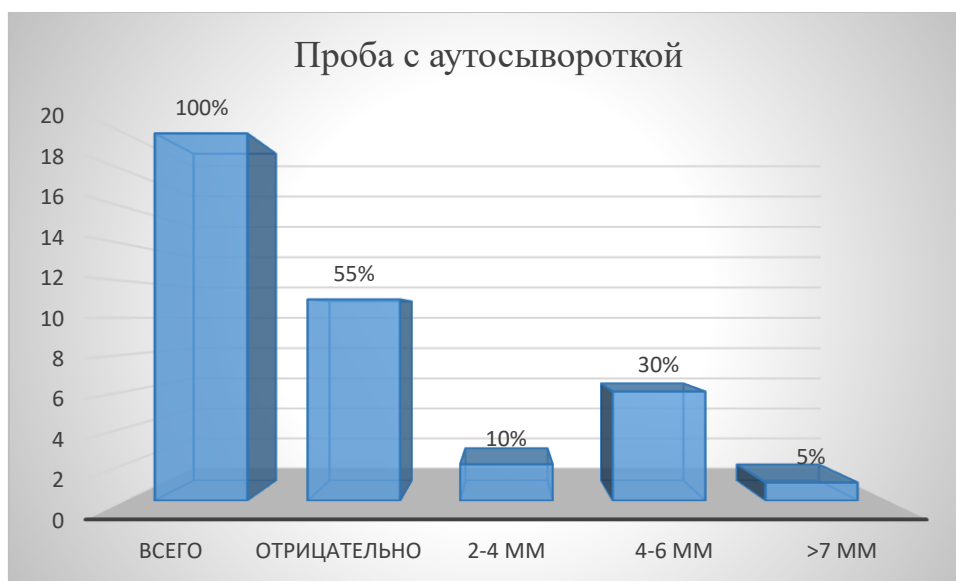


Рисунок 13- Результаты проб с аутосывороткой

Результаты проведенного анализа демонстрируют, что данная проба является положительной в 45 % случаев. Эти показатели согласуются с некоторыми литературными данными российских и зарубежных авторов [59, 60]. Отрицательная проба была отмечена у 11 пациентов (55%). Среди положительных проб зафиксирован результат: > 7 мм у 1 больного, 4-6 мм у 6 пациентов и у 2 отмечалась папула размером 2-4 мм.

### 3.5 Сравнительный анализ патогенетических форм ХК

Согласно литературным данным последних исследований на основании патогенеза и клинических исследований были выделены 4 подгруппы [2]. Клинико-диагностические характеристики различных типов ХК представлены в таблице 13.

Таблица 13- Характеристика различных форм ХК

Форма крапивницы	Аллергия на пот без ангиоэдемы	Фолликулярный тип	Аллергия на пот с периф отеком	ХК, с приобретен гипогидрозом
Аллергия к поту	Есть	Нет	Есть	Нет
Преобладание пола	Нет	Нет	Женский	Мужской
Степень тяжести	Средняя	Легкая	Тяжелая	Тяжелая
Уровень общего IgE	Повышен	Не повышен	Повышен	Не повышен
Сопутствующие атопические заболевания	Не определены	Не определены	Атопический дерматит	Фолликулярный гиперкератоз
Гипогидроз	Нет	Не определено	Нет	Всегда
Тест с аутосывороткой	Отрицательный	Положительный	Отрицательный	Не определено
Обострение в зимний период	Не характерно	Не характерно	Не характерно	характерно
Патология	Аллергия к поту, усиленное потоотделение	Сывороточный фактор	Аллергия к поту, предшествующая экземе	Избыток ацетилхолина, вследствие снижения экспрессии CHRМ3 рецепторов

Было отмечено, что при ХК с аллергией на пот с периферическим отеком преобладают лица женского пола, тяжелое течение, повышение уровня Ig E, сопутствующий атопический дерматит. При фолликулярном типе положительный тест с аутосывороткой и Ig E в пределах нормы. Обострение симптомов зимой наблюдались при ХК с приобретенным гипогидрозом.

Таким образом, сравнительный анализ показывает достоверные отличия по ряду параметров, которые могут являться диагностическими критериями для дифференциации четырех подтипов.

### 3.6 Разработка алгоритма диагностики ХК.

Несмотря на многочисленные предложения исследователей, в настоящее время нет общепризнанной стандартизированной диагностики ХК. В соответствии с задачами исследования был разработан диагностический алгоритм ХК. Основу диагностики на 1 этапе составляет осмотр пациента и

тщательно собранный анамнез. Необходимо обратить внимание на характерную особенность высыпаний: быстро исчезающие мелкие бледно-розовые волдыри, диаметром 1-3 мм, окруженные эритемой и сопровождающиеся интенсивным зудом. Высыпания могут возникать в любом месте тела кроме ладоней, подошв и подмышечных впадин, но чаще всего пораженной частью тела является туловище. Некоторые пациенты отмечают чувство покалывания вместо зуда.

На 2 этапе рекомендуется провести определение тяжести крапивницы (шкала UAS) и качества жизни (CU-Q2oL) пациента используя опросники.

3 этап включает общее клиническое и лабораторное исследование. Общеклиническое обследование позволит выявить сопутствующие заболевания. Проводят общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (функциональные пробы печени, уровень щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, холестерина, белка, глюкозы, СРБ), определение Ig A, Ig M, Ig G, обнаружение антител к антигенам паразитов и гельминтам методом ИФА, определение уровня ТТГ, Т3 и Т4, анти ТПО.

На 4 этапе проводятся диагностические пробы: аллерготестирование и провокационные пробы. Исследуют на бытовые, пыльцевые и пищевые аллергены и физические провокационные пробы с физической нагрузкой.

Диагностическую кожную пробу с аутосывороткой оценивают на 5 этапе.

Таким образом, представленный алгоритм диагностического поиска позволит подтвердить или опровергнуть диагноз ХК.

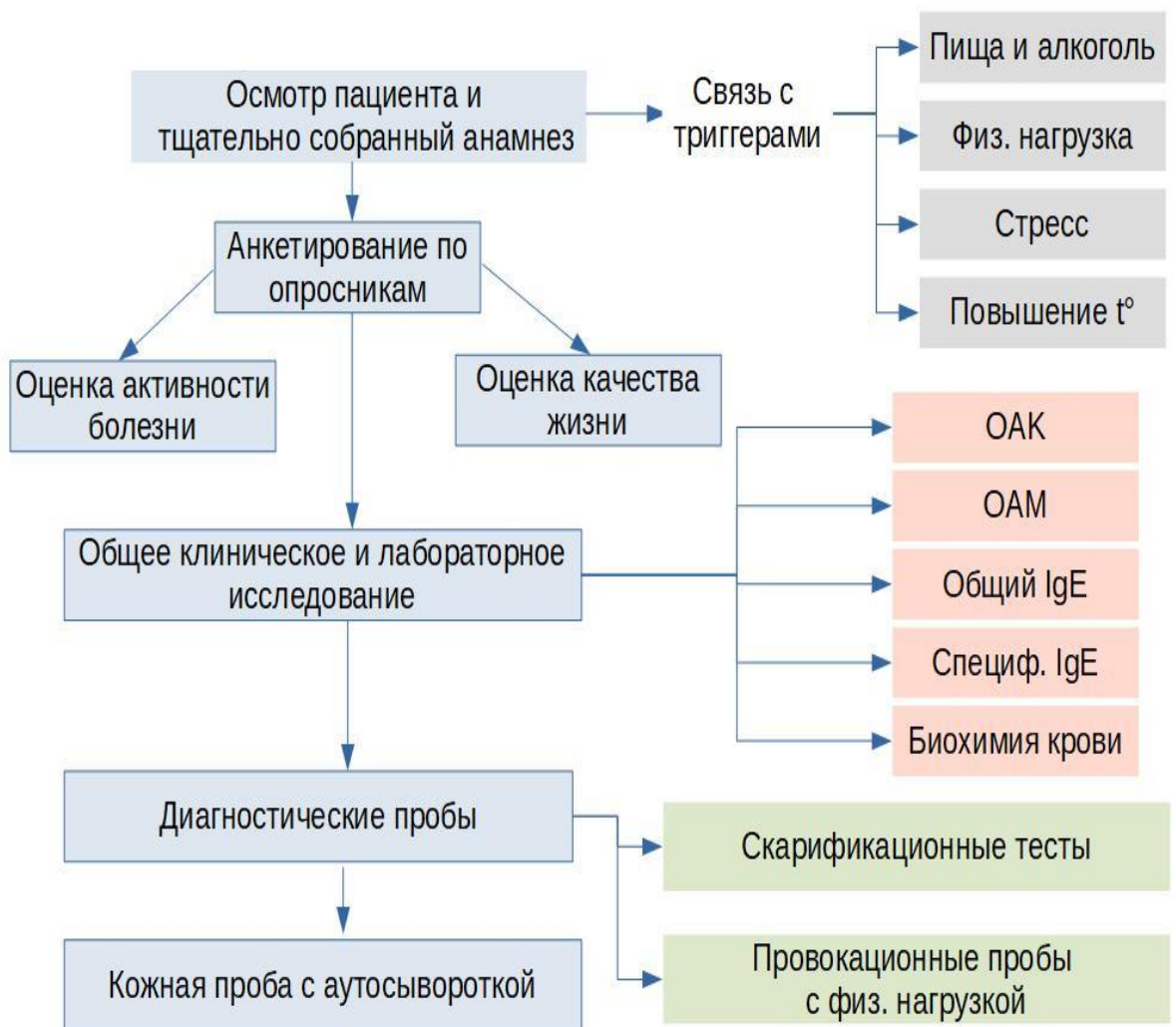


Рисунок 14-Диагностический алгоритм при ХК



### 3.7 Дифференцированный подход к лечению больных ХК.

В последнем пересмотре клинического протокола МЗ РК 2014 по ведению крапивницы рекомендуются Н1АГ 2 поколения в стандартных дозах. В соответствии с целями и задачами исследования проведен анализ клинической эффективности различных подходов к терапии ХК. В нашем исследовании оценивалась эффективность Н1АГ 2 поколения в течение 7 дней. Анализ эффективности терапии основывался на контроле течения болезни: оценивались количество морфологических элементов, выраженность зуда.

Всем пациентам с ХК согласно клиническому протоколу была назначена базисная терапия Н1АГ 2 поколения в стандартных суточных дозах. Отмечалась эффективность в стандартной суточной дозе у 39 больных. У 21 больных Н1АГ в стандартных дозах оказались не эффективны (таблица 14)

Таблица 14- Эффективность стандартной терапии ХК

	эффективны	неэффективны
N	39	21
%	65	35

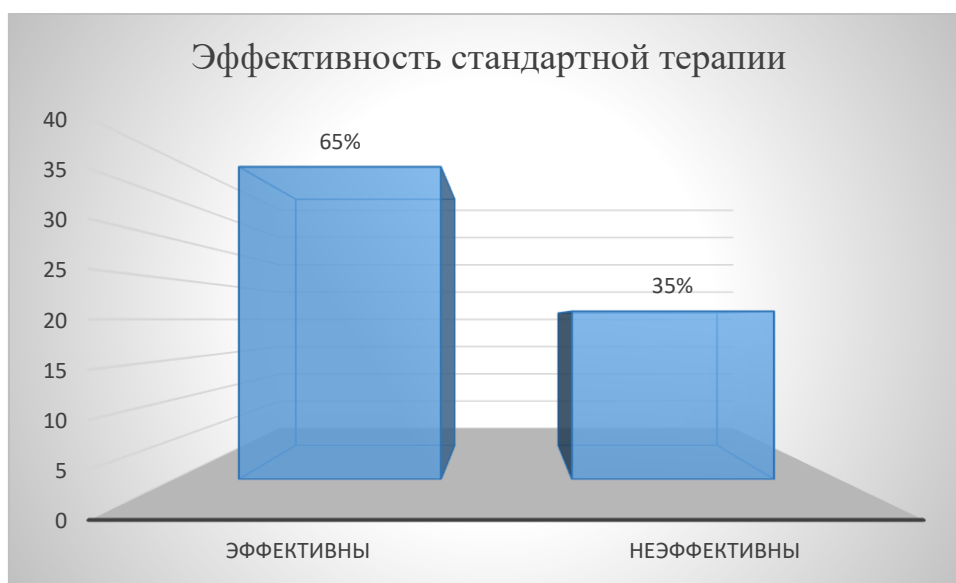


Рисунок 15- Эффективность стандартной терапии

Клиническая ремиссия (купирование высыпаний и зуда) отмечалась у 24 (40%) из 39 (65%) больных. У 10 (16,7%) больных выражено уменьшились высыпания и зуд (значительное улучшение). Только высыпания уменьшились у 3 (5%) больных, только зуд исчез у 2 (3,3%) больных. У некоторых пациентов эффект от приема Н1АГ появился после замены одного препарата на другой.

Таблица 15- Оценка эффективности Н1АГ в разрезе тяжести ХК

Исходная степень тяжести	Клиническая ремиссия	Значительное улучшение	Удовлетворительный эффект	Отсутствие эффекта
Легкая	20 (33,3%)	-	-	-
Средней степени	4 (6,7%)	10 (16,7%)	5 (8,3%)	18 (30%)
Тяжелой степени	-	-	-	3 (5%)
Всего n (%)	24 (40)	10 (16,7)	5 (8,3)	21 (35)

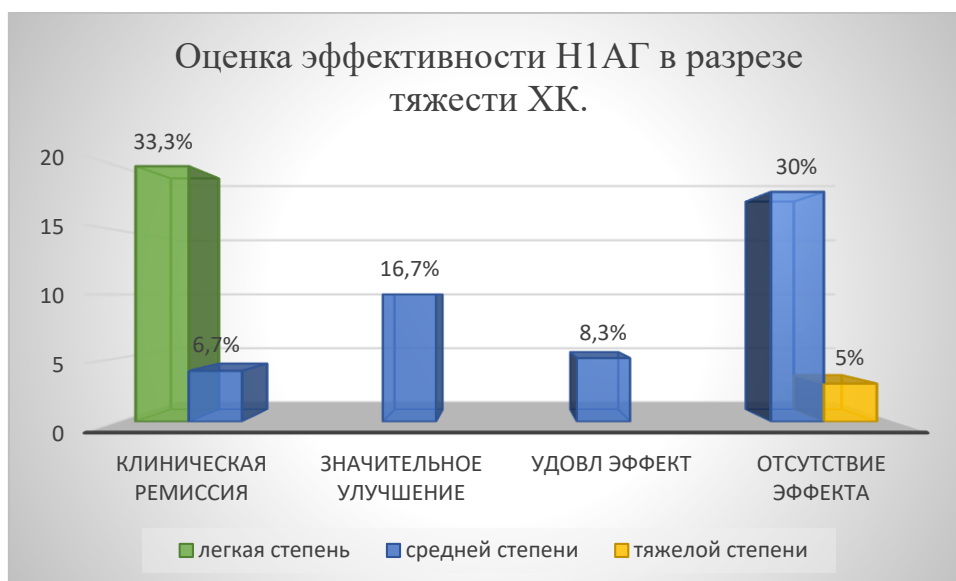


Рисунок 16- Эффективность Н1АГ в разрезе тяжести ЖК

Число степеней свободы равно 6. Значение критерия  $\chi^2$  составляет 48.996. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p = 0.01$  составляет 16.812. Связь между степенью тяжести и эффективностью терапии статистически значима при уровне значимости  $p < 0.01$ .

Основываясь рекомендациями Международного консенсуса по хронической крапивнице 2014 г., пациентам у которых был незначительный или отсутствовал эффект от стандартной терапии в течение 14 дней было назначено увеличение суточной дозы Н1АГ в 2-4 раза (26 больных, 43,3%).

Положительный эффект в виде клинической ремиссии отмечался на 3-5 день лечения у 11 (18,3%) больных из 26. Четверо (6,7%) из 26 больных отмечали умеренный эффект. 2 (3,3%) из 60 больных не отметили эффекта от приема Н1АГ 2 поколения в любых дозах.

На сегодняшний день известно, что 85% гистаминовых рецепторов относятся к типу Н1 и примерно 15% к типу Н2. У 8 (13,3%) из 60 пациентов эффективной оказалась комбинация Н1АГ 2 поколения с блокатором Н2-рецепторов гистамина (ранитидин 150 мг х 2 раза /сутки). У 4 пациентов, у которых отсутствовал эффект от увеличения дозы Н1АГ 2 поколения, симптомы крапивницы купировались при назначении монтелукаста 10 мг.

Имеются сведения, что добавление кетотифена к терапии хронической крапивницы вызывает значимое клиническое улучшение [73]. В нашем исследовании значительный положительный результат отмечался у 3 (5%) пациентов при применении стабилизатора тучных мембран (кетотифена).

Таблица -16 Результаты эффективности при различных схемах терапии

Вид терапии	Стандартная терапия	Высокие дозы Н1АГ	Н1АГ+Н2АГ	Н1АГ+монтелукаст	Н1АГ+кетотифен
всего n	34	11	8	4	3
%	56,7	18,3	13,3	6,7	5



Рисунок 17- Результаты эффективности различных схем терапии

Выявлена эффективность при назначении высоких доз Н1АГ и комбинации с препаратами альтернативного ряда.

### Клинический случай №1

Больной, 38 лет впервые обратился в клинику «ТОО ЛОЦ Уміт» в ноябре 2017 года с жалобами на высыпания в области живота, спины, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся зудом. Крапивницей страдает в течение нескольких недель. Первые высыпания появились после употребления острой пищи. В данный момент высыпания появляются ежедневно через несколько минут после еды, при повышенной потливости, а также после стрессовых ситуаций. Из анамнеза у пациента отмечаются симптомы аллергического ринита и конъюнктивита в период поллинозиса сорных трав. Пациент отмечал положительный эффект от приема левоцетиризина.

Объективно на коже живота, спины и верхних конечностей отмечаются рассеянные мелкие мономорфные волдыри розового цвета, преимущественно на коже спины и передней брюшной стенки. Пациент отмечает выраженный зуд в местах высыпаний. Во время обследования выявлено снижение качества жизни с хронической крапивницей: CU-Q2oL- 61 %. Положительная проба с физической нагрузкой и аутосывороткой.



Рисунок 18- Волдыри на коже туловища и верхних конечностей

Было проведено обследование. В биохимическом анализе крови отмечалось нормальное содержание общего Ig E- 67, 10 Ед/мл, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, реактивный белок, Ig G к Helicobacter pylori, ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, анти ТПО. Проведено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: аэроколия, признаки умеренной гепатомегалии, эхопризнаки неполной перегородки желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы характерные для хронического панкреатита.

В связи с седативным эффектом от приема левоцетиризина, пациенту была произведена замена препарата на дезлоратадин. ЖК хорошо контролируется приемом дезлоратадина. Пациент был направлен на консультацию к гастроэнтерологу.

На основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз: Холинергическая крапивница. Аллергический риноконъюнктивит, поллиноз. Сенсibilизация к пыльце сорных трав.

Даны рекомендации по уменьшению воздействия триггерных факторов. При обострении симптомов рекомендован прием неседативных Н1АГ препаратов.

#### **Клинический случай №2**

Пациентка 27 лет, обратилась в июне 2018 года с жалобами на мелкие зудящие высыпания по всему телу, отек в области ушей. Сыпь появляется при эмоциональном волнении, при повышенном потоотделении. Ухудшение течения крапивницы отмечает в холодное время года. Из анамнеза: ранее аллергическими заболеваниями не страдала. При приеме антигистаминных препаратов отмечается неполный эффект.

При объективном обследовании отмечается мелкая уртикарная сыпь, на коже туловища, верхних и нижних конечностей, красный дермографизм. Результат опросника CU-Q2oL -58 %.



Рисунок 19- Волдыри на верхних и нижних конечностях

Лабораторные данные: ОАК- тромбоцитопения  $160 \cdot 10^9$  ГГТП, щелочная фосфатаза в норме, гормоны щитовидной железы ТТГ, свободный Т4, анти ТПО в норме, общий Ig E 5,2 Ед/мл. УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения поджелудочной железы, застойная желчь в полости желчного пузыря. В кале на яйца глист обнаружены лямблии.

На основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз: Холинергическая крапивница.

Даны рекомендации по уменьшению воздействия триггерных факторов. При обострении симптомов рекомендован прием двойной дозы Н1АГ препаратов, т.к. при стандартных дозах отмечается неполный контроль заболевания. Наружно крем Акерат 10, обладающего кератолитическим действием, 2 раза в день длительно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение данного исследования обосновывалось необходимостью повышения качества диагностики и эффективности лечения больных ХК, резистентных к базисной терапии.

Первичной задачей исследования является анализ этиологических факторов различных фенотипов ХК. Выявлено, что ХК встречается у лиц мужского 51,7% и женского пола 48,3% с примерно одинаковой частотой. Преобладающее большинство пациентов составляли лица молодого, трудоспособного возраста (от 21 до 30 лет). Характеризуется длительным и непрерывно-рецидивирующим течением (медиана -12 ± 9,67 мес). Установлен спектр ведущих триггерных факторов: физическая нагрузка (68,3%), эмоциональный стресс (53,3%) горячий душ (36,7%) и жаркий воздух (28,3%). У трети пациентов (35%) ХК протекает на фоне сопутствующих аллергических заболеваний. Среди которых преобладал аллергический ринит (18,3%) и атопический дерматит (8,3%). Преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам (21,7%).

На втором этапе исследования изучались клиничко- диагностические особенности ХК. Клиническими особенностями ХК являются характерные высыпания: быстро исчезающие мелкие бледно-розовые волдыри, диаметром 1-3 мм, окруженные эритемой и сопровождающиеся интенсивным зудом, возникающие в любом месте тела кроме ладоней, подошв и подмышечных впадин, у некоторых пациентов - чувство покалывания вместо зуда. Преимущественно протекает в среднетяжелой форме (61,7%). Высокие значения уровня общего Ig E отмечаются у трети пациентов (31,7%). Положительные провокационные пробы и тест с аутосывороткой легли в основу диагностического алгоритма ХК.

На третьем этапе был проведен анализ эффективности стандартных доз Н1АГ и подбор препаратов ступенчатой терапии ХК. Отмечалась эффективность в стандартной суточной дозе у 65% больных. Пациентам, резистентным к стандартной терапии назначались препараты альтернативного ряда.

Дифференцированный подход к терапии приводит к снижению клинической тяжести и повышению качества жизни больных ХК.

## **ВЫВОДЫ**

1. В ходе проведенного исследования были выявлены причинно-значимые триггеры холинергической крапивницы у населения г. Нур-Султан: физическая нагрузка (68,3%), эмоциональный стресс (53,3%) горячий душ (36,7%) и жаркий воздух (28,3%). У трети пациентов (35%) холинергическая крапивница протекает на фоне сопутствующих аллергических заболеваний. Среди которых преобладал аллергический ринит (18,3%) и атопический дерматит (8,3%). Преобладала сенсibilизация к бытовым аллергенам (21,7%).
2. Фенотип холинергической крапивницы, в виде аллергии на пот без ангиоэдемы является превалирующим у населения г. Нур-Султан, характеризующийся повышением уровня общего Ig E и отрицательной пробой с аутоывороткой.
3. Выявлена эффективность при назначении препаратов альтернативной линии пациентам, резистентным к стандартной терапии. Повышение стандартной дозы H1- гистаминоблокаторов (18,3%) улучшает контроль заболевания у пациентов с положительной пробой с аутоывороткой.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам рекомендуется исключение или уменьшение воздействия триггерных факторов ХК.
2. Предлагаем использовать в клинической практике врачей аллергологов алгоритм диагностики пациентов с ХК, внедрение которого мы рекомендуем при написании новой редакции Клинического протокола МЗ РК «Крапивница». С целью диагностики ХК целесообразно включение в алгоритм обследования пациентов определение тяжести крапивницы (шкала UAS), качества жизни (CU-Q2oL) и кожную пробу с аутоывороткой.
3. При проведении терапии использовать дифференцированный ступенчатый алгоритм лечения ХК.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Duke WW. Urticaria caused specifically by the action of physical agents. // J Am Med Assoc. - 1924. – V.83. -P.3.
2. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic Urticaria with Anaphylaxis: An Underrecognized Clinical Entity. // The Journal of Allergy and Clinical Immunology.-2016.-V.4.-P.284-291.
3. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y. et al. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.-2011.-V. 26(1). - P.114–116.
4. Jeong-Hun S., Jae-Woo K. et al. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. // Korean J Intern Med. -2019.- V. 34(2). - P.418-425.
5. Godse K., Farooqui Sh., Nadkarni N. et al. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. // Indian Dermatol Online J.- 2013.-V. 4(1). P. 62–63.
6. Kumaran M., Arora A., Parsad D. Cholinergic urticaria: Clinicoepidemiological paradigms from a tertiary care center in North India // Indian J Dermatol Venereol Leprol. -2017.-V. 83.-P.599-601.
7. Magerl M., Altrichter S., Borzova E et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—the EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // Allergy. -2016.- V. 71.-P.780–802.
8. Bernstein J., Lang D., Khan D et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update // J Allergy Clin Immunol. - 2014.-V. 133.- P.1270–1277.
9. Hide M., Hiragun T. Japanese guidelines for diagnosis and treatment of urticaria in comparison with other countries // Japanese Dermatological Allergol Int. -2012.-V. 61.-P.517–527.
10. Criado P., Criado R., Maruta C., Reis V. et al. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. // An. Bras. Dermatol. -2015.- V. 90(1). -P. 74-89.
11. Shin J., Kim D., Yang J. et al Efficacy of Stellate Ganglion Block in Cholinergic Urticaria with Acquired Generalized Hypohidrosis // Korean J Pain. -2012.-V. 25(4). –P. 278-280.
12. Nakazato Y., Tamura N., Ohkuma A. et al. Idiopathic pure sudomotor failure: anhidrosis due to deficits in cholinergic transmission // Neurology. -2004.- V. 63.-P. 1476–1480.
13. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T. et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // Dermatology.-2002.-V. 204.-P. 173–178.
14. Gribinyuk A., Dumbrava V., Onu V. et al. Vegetativnyy status bol`nykh kholinergicheskoy krapivnitsey // International Immunorehabilitation Journal. - 2009.- V.1.- P. 33a.

15. Fukunaga A., Bito T., Tsuru K. et al Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2005- V. 116.- P.397 —402.
16. Sawada Y., Nakamura M., Bito T. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in the anhidrotic and hypohidrotic skin. // *J. Invest. Dermatol.* - 2010.- V. 130. - P. 2683-2686.
17. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticarial // *Curr Allergy Asthma Rep.* -2009.- V. 9- P. 273.–279.
18. Itakura E., Urabe K., Yasumoto S. Cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis report of a case and review of the literature. // *Br J Dermatol.* -2000.-V. 143.- P. 1064–1066.
19. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticarial. // *J Dermatol Sci.*- 1994.- V.7.-P. 142–149.
20. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticarial. // *Allergol Int.*- 2011- V. 60.-P.277–281.
21. Hiragun T., Hide M. Sweat Allergy. // *Curr Probl Dermatol.* - 2016.- V. 51- P.101–108.
22. Takahagi S., Tanaka T., Ishii K. Sweat antigen induces histamine release from basophils of patients with cholinergic urticaria associated with atopic diathesis. // *Br J Dermatol.* -2009.-V.160-P. 426–428.
23. Hiragun T., Ishii K., Hiragun M. et al. Fungal protein MGL\_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2013 – V.132.- P. 608–615.
24. Hiragun M., Hiragun T., Ishii K. Elevated serum IgE against MGL\_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticarial. // *Allergol Int.*- 2014.- V. 63.-P. 83–93.
25. Hide M., Francis D., Grattan C. et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticarial. // *N Engl J Med.*- 1993. – V. 328- P.1599–1604.
26. Sabroe R., Grattan C., Francis D. et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticarial // *Br J Dermatol.* - 1999.- V.140- P. 446–452.
27. Kim J., Jung K., Cho H. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes // *Int J Dermatol.* - 2015.- V. 54.-P. 771–777.
28. Grattan C., Boon A., Eady R. et al. The pathology of the autologous serum skin test response in chronic urticaria resembles IgE-mediated late-phase reactions // *Int Arch Allergy Appl Immunol.* - 1990. T. 93. – V. 2-3.-P. 198-204.
29. Rho N. Cholinergic urticaria and hypohidrosis: a clinical reappraisal // *Dermatology.* - 2006.- V. 213.- P. 357–358.
30. Fukunaga A., Horikawa T., Sato M. Acquired idiopathic generalized anhidrosis: possible pathogenic role of mast cells // *Br J Dermatol.* - 2009.- V.160.- P.1337–1340.

31. Nakamizo S., Kurosawa M., Sawada Y. et al. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and reduced acetylcholine receptors: cause and effect // *Clin. Exp. Dermatol.* -2012.- V. 26. -P. 114-116.
32. Munetsugu T., Fujimoto T., Oshima Y. et al Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan // *J Dermatol.* -2016.-V. 10.1111/1346-8138.13649.
33. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, Iwase S, Asahina M, Nakazato Y, Yokozeki H (2016) Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* doi:10.1111/1346-8138.13649
34. Fukunaga A, Hatakeyama M, Tsujimoto M, Oda Y, Washio K, Nishigori C (2015) Steroid treatment can improve the impaired quality of life of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Br J Dermatol* 172:537–538
35. Nakazato Y, Tamura N, Ikeda K, Yamamoto T, Tokura Y (2016) A case of idiopathic pure sudomotor failure associated with prolonged high levels of serum carcinoembryonic antigen. *Clin Auton Res* 26:451–453
36. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*, 2009, 64: 1427-1443.
37. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014, 69: 868-887.
38. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 1270-1277.
39. Washio K., Fukunaga A., Onodera M. et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema report of 15 cases // *J Dermatol Sci.* - 2017. – V. 85.-P. 135–137.
40. Chedraoui A., Uthman I., Abbas O. et al. Adrenergic urticaria in a patient with anti-double-stranded DNA antibodies // *Acta Derm Venereol.* - 2008. -V. 88. P.263–266.
41. Kawakami Y., Gokita M., Fukunaga A. et al. Refractory case of adrenergic urticaria successfully treated with clonazepam // *J Dermatol.* - 2015.- V. 42. P. 635–637.
42. Balabolkin I. Krapivnica i angionevroticheskie oteki u detej // *Pediatrics. Zhurnal im. Speranskogo.* - 2009.- V. 87 (2).- P. 110—115.
43. Maurer M., Church M., Gonçalo M. et al. Management and treatment of chronic urticarial // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2015.- V. 29 (3). - P. 16—32.
44. M. Caproni., B. Giomi., W. Volpi et al Chronic idiopathic urticaria: infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals // *Clinical Immunology.* -2005.- V. 114 (3). - P. 284–292.
45. C. H. Smith, C. Kepley, L. B. Schwartz et al. Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticarial // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* - 1995.- V. 96 (3). - P. 360–364.

46. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C et al / EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline management of urticarial // *Allergy*, 2009. 64: 1427-1443.
47. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. / Successful treatment of cholinergic urticaria with antiimmunoglobulin E therapy // *Allergy*, 2008. vol. 63, pp. 247-249.
48. Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P, Girolomoni G 2016 / Heat urticaria: a revision of published cases with an update on classification and management // *Br J Dermatol* 175:473–478
49. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al / The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticarial the 2013 revision and update // *Allergy*, 2014. 69: 868-887.
50. Tsunemi Y, Ihn H, Saeki H, Tamaki K /Cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide. //2003 *Int J Dermatol* 42:850
51. Feinberg JH, Toner CB /Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. // *Mil Med* 2008 173:217–22062.
52. Sheraz A, Halpern S / Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. // *Br J Dermatol*-2013 168:1369–1370
53. Metz M, Ohanian T, Church MK, Maurer M / Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. // *JAMA Dermatol*-2014 150:288–290.
54. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:459-465.
55. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М., Данилычева И.В., Сергеев А.Ю., Львова Н., Кунгуров Н.В. Консенсусное заключение совета экспертов по новым возможностям лечения хронической идиопатической крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. – 2014. – № 5. – С. 80-81.
56. Кубанов А.А., Чикин В.В. Лечение больных крапивницей блокатором H1 гистаминовых рецепторов Рупатадином // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2014. – № 3. – С.116-120.
57. Wu K.C., Jabbar-Lopez Z.K. Omalizumab, an Anti-IgE mAb, Receives Approval for the Treatment of Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria // *J Invest Dermatol*. – 2015. – Т. 135.– № 1. – С. 13-5
58. Yildiz H., Karabudak O., Dogan B., Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria // *Br J Dermatol*. – 2011. – Т. 165. – № 6. – С.1205-9
59. Chang T.W., Chen C., Lin C.J., Metz M., Church M.K., Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. – 2015. – Т. 135. – № 2. – С. 337-42.
60. Boubouka C.D., Charissi C., Kouimintzis D., Kalogeromitros D., Stavropoulos P.G., Katsarou A. Treatment of autoimmune urticaria with low-dose

- cyclosporin A: A one-year follow-up // *Acta Derm Venereol.* – 2011. – Т. 91. – № 1. – С. 50-4.
61. Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 18 сентября 2009 года. № 193-IV.
62. Стандарты аккредитации/Международная объединенная комиссия (JCI) для больниц. - 4-е изд. – Чикаго, 2011. –С. 96.
63. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticarial/ T.Zuberbier [et al.]/ *Allergy.*-2009.-vol.64.-p. 1417-1426
64. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Canonica G.W., Church M.K., Ensina L.F., Gimenez-Arnau A., Godse K., Goncalo M., Grattan C., Hebert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Abdul Latiff A.H., Mathelier-Fusade P., Metz M., Nast A., Saini S.S., Sanchez-Borges M., Schmid-Grendelmeier P., Simons F.E., Staubach P., Sussman G., Toubi E., Vena G.A., Wedi B., Zhu X.J., Maurer M. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy.* – 2014. – Т. 69. – № 7. – С. 868-87
65. Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. -656 с.
66. Клинические рекомендации. Аллергология/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. -М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 240 с.
67. Kaplan A.P., Greaves M.W. Urticaria and angioedema. Second edition. – New York: Informa Healthcare, 2009
68. Zuberbier T., Grattan C., Maurer M. Urticaria and angioedema. – Berlin: Springer, 2010.
69. Holloway E., Fox A., Fitzsimons R. Diagnosing and managing food allergy in children. *Practitioner.* 2011; 255 (1741):19-22.
70. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticarial. *Allergy*, 2009, 64: 1417-1426
71. Некрасова Е.Е., Разваляева А.В., Малюжинская Н.В. Разработка русской версии опросника CU-Q2oL для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 282-285.
72. Baiardini I., Braidò F., Fassio O., Tarantini F., Pasquali M., Tarchino F., Berlendis A., Canonica G.W. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: Chronic Cough Impact Questionnaire // *Allergy.* – 2005. – Т. 60. – № 4. – С. 482-8
73. Viswanathan R.K., Biagtan M.J., Mathur S.K. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Т. 108. – № 5. – С. 337-341 e1.
74. Сибгатуллина Н.А., Рахматуллина Н.М., Гервазиева В.Б., Клинико-иммунологические особенности хронической рецидивирующей крапивницы. / Казанский медицинский журнал 2003 г., том 84, №2.

75. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133: 1270-1277
76. Sokol KC, Amal NK, Starkey J, Grant A. Ketotifen in the management of chronic urticaria: resurrection of an old drug // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111(6):433-36
77. Grattan C.E. Autoimmune urticaria // *Immunol Allergy Clin North Am.*— 2004.—T.24.—№2.— C. 163-81, v

**Приложение 1 Вопросы для сбора анамнеза у пациентов с крапивницей и/или ангиотеком [52-54].**

Как давно у вас возникают симптомы крапивницы/ангиотека?

Связываете ли вы начало заболевания с действием каких-либо факторов или причин (физические стимулы, ОРВИ, прием лекарственных средств, стресс, посещение ресторана, выезд в иную климатическую зону и др.)?

Пожалуйста, опишите средний размер, длительность сохранения отдельных (более или менее 24-36 ч) и всех высыпаний/отеков и их локализацию. Исчезают ли они бесследно или оставляют пигментацию, сосудистый рисунок, шелушение?

Есть ли ангиоотек и/или зуд? Насколько они выражены?

Когда и как часто появляются волдыри или отеки? (Сколько раз в неделю, в какое время дня, сезон года?)

Беспокоят ли вас другие симптомы, которые появляются вместе с высыпаниями или отеками, такие как боль в суставах, затруднения дыхания, головная боль, дискомфорт со стороны ЖКТ и др.?

Были ли у вас недавно какие-либо другие заболевания, если да, то какие?

Страдал ли кто-либо из ваших родственников от крапивницы/отеков?

Были ли у вас и/или ваших родственников аллергические реакции, если да, то какие?

Как вы думаете, какие факторы могут вызывать или усиливать обострение крапивницы (например, стресс, физическая нагрузка, пища, лекарственные средства, пребывание на солнечном свете, сдавление кожи, холод или тепло, менструальный цикл)?

Принимаете ли вы в настоящее время какие-либо лекарства? Если да, то какие, в какой дозе, как давно?

Какие лекарства вы применяете при головной боли и насколько они эффективны?

Какие лекарства вы применяете по поводу крапивницы и на сколько они эффективны?

Кто вы по профессии? Может ли работа каким-либо образом влиять на течение крапивницы?

Какие хобби у вас есть? Могут ли они влиять на крапивницу?

Влияет ли крапивница/ангиоотек на качество вашей жизни? Если да, то насколько?

Пожалуйста, укажите дополнительную информацию, которая, по вашему мнению, может помочь врачу в понимании истории болезни.

## Приложение 2. Опросник для оценки качества жизни больного хронической крапивницей (CU-Q2oL)

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_  
Дата обследования \_\_\_\_\_

Цель этого опросника – определить, как Вы оцениваете своё состояние. Эта информация поможет проследить за Вашим самочувствием в процессе лечения, и тем, как Ваше состояние влияет на Вашу повседневную деятельность.

Ответьте на каждый вопрос, отмечая один из предложенных вариантов ответов. Если Вы не уверены, как ответить на вопрос, пожалуйста, попытайтесь ответить, насколько можно точнее.

### 1. Насколько сильно Вас беспокоит зуд в течение последних 4-х недель?

- абсолютно не беспокоит
- незначительно (можно не замечать, если не думать)
- умеренно (не удастся не замечать, но не нарушает дневную активность или сон)
- сильно (нарушает дневную активность или сон)
- очень сильно (нарушает дневную активность или сон)

### 2. Насколько сильно Вас беспокоят волдыри в течение последних 4-х недель?

- абсолютно не беспокоят
- незначительно (можно не замечать, если не думать)
- умеренно (не удастся не замечать, но не нарушают дневную активность или сон)
- сильно (нарушают дневную активность или сон)
- очень сильно (нарушают дневную активность или сон)

### 3. Насколько сильно Вас беспокоит припухлость глаз в течение последних 4-х недель?

- абсолютно не беспокоит
- незначительно (можно не замечать, если не думать)
- умеренно (не удастся не замечать, но не нарушает дневную активность или сон)
- сильно (нарушает дневную активность или сон)
- очень сильно (нарушает дневную активность или сон)



**4. Насколько сильно Вас беспокоит припухлость губ в течение последних 4-х недель?**

- абсолютно не беспокоит
- незначительно (можно не замечать, если не думать)
- умеренно (не удастся не замечать, но не нарушает дневную активность или сон)
- сильно (нарушает дневную активность или сон)
- очень сильно (нарушает дневную активность или сон)

**5. В следующих вопросах говорится о Вашей обычной ежедневной деятельности в течение последних 4-х недель. На каждый вопрос дайте, пожалуйста, один ответ, наиболее точно характеризующий Ваши ощущения.**

	Абсолютно не мешает	Немного мешает	Умеренно мешает	Достаточно сильно мешает	Сильно мешает
Крапивница мешает моей работе					
Крапивница мешает моей физической активности					
Крапивница нарушает мой сон					
Крапивница мешает полноценно проводить свободное время					
Крапивница мешает моей общественной жизни					
Крапивница мешает моим пищевым пристрастиям					

**6. Следующие вопросы касаются Вашего сна и эмоционального состояния в течение последних 4-х недель. На каждый вопрос дайте, пожалуйста, один ответ, наиболее точно характеризующий Ваши ощущения.**

	Всегда	Очень часто	Иногда	Очень редко	Никогда
Вы трудно засыпаете?					
Вы просыпаетесь по ночам?					
Вы чувствуете себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?					
Вам трудно сосредоточиться?					
Вы чувствуете себя нервным?					

**7. За последние 4 недели в какой степени следующие вопросы соответствуют действительности? На каждый вопрос дайте, пожалуйста, один ответ, наиболее точно характеризующий Ваши ощущения.**

	Всегда	Очень часто	Иногда	Очень редко	Никогда
Чувствуете ли вы себя в плохом настроении?					
Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе еды?					

**8. Ограничивает ли крапивница Вашу физическую активность в течение последних 4-х недель?**

- абсолютно не ограничивает
- незначительно
- умеренно

- сильно
- очень сильно

**9. Вы беспокоитесь о побочном действии лекарств?**

- абсолютно не беспокоюсь
- незначительно
- умеренно
- сильно
- очень сильно

**10. Следующие вопросы касаются Вашего внешнего вида за последние 4 недели. На каждый вопрос дайте, пожалуйста, один ответ, наиболее точно характеризующий Ваши ощущения.**

	Очень сильно	Сильно	Умеренно	Незначительно	Абсолютно нет
Стесняетесь ли вы из-за симптомов крапивницы?					
Стесняетесь ли вы при посещении общественных мест?					
У вас есть проблемы с использованием косметики?					
Испытываете ли Вы ограничения в выборе материала одежды?					

Структура опросника CU-Q2oL

Шкалы	Вопросы
Интенсивность зуда и высыпаний	Зуд
	Волдыри
Изменения на коже (припухлость)	Отечность (опухание) глаз
	Отечность (опухание) губ
Качество повседневной жизни	Крапивница мешает моей работе
	Крапивница мешает моей физической активности
	Крапивница нарушает мой сон
	Крапивница мешает полноценно проводить свободное время
	Крапивница мешает моей общественной жизни
	Крапивница мешает моим пищевым пристрастиям
Качество сна	Вы трудно засыпаете?
	Вы просыпаетесь по ночам?
	Вы чувствуете себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?
	Вам трудно сосредоточиться?
	Вы чувствуете себя нервным?
Ограничения	Чувствуете ли Вы себя в плохом настроении?
	Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе еды?
	Ограничивает ли крапивница Вашу физическую активность?
Внешний вид	Вы беспокоитесь о побочном действии лекарств?

Стесняетесь ли Вы из-за симптомов крапивницы?
Стесняетесь ли Вы при посещении общественных мест?
У Вас есть проблемы с использованием косметики?
Испытываете ли Вы ограничения в выборе материала одежды?

**Приложение 3. Форма для оценки результатов опросника CU-Q<sub>20</sub>L**

Шкалы опросника	№ вопроса (направление ответов)	Баллы	Оценка шкалы (сумма баллов)	Возможная оценка шкалы		Вероятная ранжированная оценка шкалы	Показатель КЖ (%)
				Мин	Макс		
Интенсивность зуда и высыпаний	1 (5-1)						
	2 (5-1)			2	10	8	
Изменения на коже (припухлость)	3 (5-1)						
	4 (5-1)			2	10	8	
Качество повседневной жизни	5 (5-1)						
	5 (5-1)						
	5 (5-1)			6	30	24	
	5 (5-1)						
	5 (5-1)						
	5 (5-1)						
Качество сна	6 (1-5)						
	6 (1-5)						
	6 (1-5)			5	25	20	
	6 (1-5)						
	6 (1-5)						
Ограничения	7 (1-5)						
	7 (1-5)			3	15	12	
	8 (5-1)						

Внешний вид	9 (5-1)						
	10 (1-5)						
	10 (1-5)			5	25	20	
	10 (1-5)						
	10 (1-5)						
Общий показатель				23	115	92	

Для оценки ответов использовали 5-бальную шкалу Ликерта:

- очень сильно/всегда,
- сильно/очень часто,
- иногда/умеренно,
- очень редко/незначительно,
- отсутствие симптомов или ограничений;
- ответ "неактуально" оценивался в 0 баллов.