

Оценка эффективности внутрикожной аутосерогистаминотерапии у больных с аутоиммунной крапивницей

Д.К. Новиков, О.Г. Величинская, Н.Ю. Коневалова

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Estimation of efficiency intradermal autoserumhistaminotherapy at patients with autoimmune urticaria

D.K. Novikov, V.G. Velichinskaya, N.Yu. Konevalova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования – апробировать аутосерогистаминотерапию у больных с аутоиммунной крапивницей и оценить ее эффективность. Исследовать изменение субпопуляции лимфоцитов и базофилов под влиянием аутосерогистаминотерапии у больных с хронической спонтанной крапивницей.

Материалы и методы. В исследование были включены 18 больных с хронической спонтанной крапивницей. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от результата внутрикожной пробы с аутосывороткой: первую группу составили 8 больных с аутоиммунной крапивницей (АИК), имевших положительную пробу с аутосывороткой, вторую группу составили 10 больных с хронической спонтанной крапивницей (ХСК), имевших отрицательную пробу с аутосывороткой. Все больные получали фармакотерапию по необходимости. Аутосерогистаминотерапия проводилась путем внутрикожного мультиточечного введения аутосыворотки в смеси с 0,01% раствором гистамина дигидрохлорида. Всем пациентам до начала лечения натощак была взята кровь для определения количества и фенотипа лейкоцитов, уровня иммуноглобулинов. Фенотипирование клеток проводили с помощью моноклональных антител против антигенов CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c.

Результаты исследования. Положительный эффект внутрикожной аутосерогистаминотерапии был отмечен на 10-14 день лечения: уменьшалась активность крапивницы, улучшалось качество жизни по сравнению с исходным уровнем. После года наблюдения у больных 1-ой группы с АИК хороший эффект лечения отмечен у 3-х (37,5%) больных, отличный эффект (полная ремиссия заболевания) у 4-х (50,0%) больных. У больных 2-ой группы с ХСК (отрицательный результат пробы с аутосывороткой) хороший эффект лечения отмечен у 6-ти (60,0%) больных ($p < 0,05$), полная ремиссия заболевания у 2-х (20,0%) больных после аутосерогистаминотерапии.

Summary

The purpose of the study - to test autoserumhistaminotherapy in patients with autoimmune urticaria and assess its effectiveness. To investigate subpopulation change lymphocytes and basophils under influence autoserumhistaminotherapy at patients with chronic spontaneous urticaria.

Materials and methods. 18 patients with chronic spontaneous urticaria were enrolled in the study. All patients were divided into 2 groups depending on the intradermal autoserum tests results. The first group consisted of 8 patients with autoimmune urticaria (AIC), they had the positive autoserum test results. The second group consisted of 10 patients with chronic spontaneous urticaria (HSC), they had the negative autoserum test results. All patients received pharmacotherapy if needed. Autoserumhistaminotherapy carried out by intradermal administration of autoserum with 0.01% histamine dihydrochloride solution in the several points of the body. In all patients prior to the beginning of their treatment on an empty stomach samples of blood were taken to determine the quantity and phenotype of leukocytes, the level of immunoglobulines. Phenotyping of the cells was conducted with the help of monoclonal antibodies CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c

Results. The positive effect of the intradermal autoserumhistaminotherapy was observed in 10-14 days of the treatment. It included the urticaria activity decreasing and the quality of life improving compared to baseline. After one year of observation, there was good treatment effect in 3 (37.5%) patients and an excellent effect (complete remission of the disease) in 4 (50.0%) patients among the patients of the first group with AIC. The second group with HSC (negative autoserum tests) had good treatment effect in 6 (60.0%) patients ($p < 0,05$), a complete remission of the disease in 2 (20.0%) patients after autoserumhistaminotherapy administration.

Conclusion. Intradermal autoserumhistaminotherapy is an effective method of the treatment both in patients with

Заключение. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия является эффективным методом лечения как у больных с АИК (с положительной пробой с аутосыывороткой), так и у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосыывороткой). Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшается активность заболевания по шкале UAS 7, улучшается качество жизни больных, уменьшается потребность в использовании противоаллергических лекарственных средств. Через год после курса АСГТ безлекарственная ремиссия заболевания отмечалась у 50,0% больных с АИК. Аутосерогистаминотерапия оказывает иммуномодулирующий эффект (уменьшает количество CD8+ CD25+ цитотоксических лимфоцитов при их повышенном содержании).

Ключевые слова

Хроническая спонтанная крапивница, аутоиммунной крапивницей, аутосерогистаминотерапия.

Введение

Крапивница - синдром гиперреактивности кожи возникающий у генетически предрасположенных лиц на экзогенные неинфекционные и инфекционные аллергены, неспецифические агенты (холод, тепло и др.) и эндогенные факторы (дисметаболические и др.), сопровождаемый локализованными или генерализованными зудящими волдырно-эритематозными высыпаниями, обычно исчезающими спонтанно или под влиянием антиаллергических лекарственных средств [1].

У 30–60 % больных с хронической спонтанной крапивницей предполагается аутоиммунная причина хронической крапивницы [2, 3].

У больных с ХК обнаружены 5 различных подтипов аутоантител и факторов [4]:

1. Иммунореактивные гистаминвысвобождающие анти - FcεRI α антитела, выявляются при тяжелой хронической крапивнице приблизительно у 25-40% больных.
2. Иммунореактивные негистаминвысвобождающие анти - FcεRI α антитела (15%).
3. IgG аутоантитела к молекуле Ig E (9%).
4. Неиммуноглобулиновый гистаминвысвобождающий фактор (9%).
5. Неидентифицированный фактор (41%).

Вероятно анти-FcεRI антитела активируют тучные клетки, индуцируют выделение ФНО-α, экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках. Активация эндотелиальных клеток облегчает миграцию лейкоцитов и стимулирует воспаление [5].

Для подтверждения аутоиммунной крапивницы были разработаны диагностические критерии [6].

AIC (positive autoserum tests) and in patients with HSC (negative autoserum tests). AutoSerumhistaminotherapy reduces disease activity on a scale UAS 7, improves the quality of life of the patients, reduces anti-allergic drugs using. A year after the ASGT course the drug-free remission of the disease was observed in 50.0% patients with AIC. AutoSerumhistaminotherapy reduces quantity CD8 + CD25 + cytotoxic lymphocytes at their raised maintenance.

Keywords

Chronic spontaneous urticaria, autoimmune urticaria, autoserumhistaminotherapy

1. Положительная биопроба (тест высвобождения гистамина базофилами доноров, под действием сыворотки больных или определение маркеров активации базофилов CD63, CD203c).
2. Положительный провокационный кожный тест аутореактивности (положительный тест с аутосыывороткой).
3. Выявление аутоантител IgG против FcεRI α и IgE.

У больных с аутоиммунной крапивницей отмечается более тяжелое течение заболевания, торпидность к традиционной терапии [7].

Из-за недостаточной эффективности фармакотерапии немаловажной проблемой является поиск новых эффективных методов терапии хронической крапивницы. Наряду с традиционной фармакотерапией, при лечении аллергических заболеваний, в том числе и хронической крапивницы используются методы неспецифической иммунотерапии: аутогемотерапия, аутосеротерапия, гистаминотерапия.

Метод внутрикожной аутосеротерапии. Для лечения аллергических заболеваний был предложен метод внутрикожной аутосеротерапии, который включает внутрикожные инъекции сыворотки крови в соответствующие биологически активные точки кожи [8]. Аутосеротерапия эффективна при бронхиальной астме, аллергическом рините, атопическом дерматите, пищевой аллергии у детей и взрослых [9]. При поллинозах и ХСК применялась аутосерогистаминотерапия - когда использовалась смесь аутосыыворотки и гистамина [10, 11]. Однако, при аутоиммунной крапивнице она не применялась.

Представляло интерес сравнить результаты АСГТ у больных с положительной и отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой.

Цель исследования – апробировать аутосерогистаминотерапию у больных с аутоиммунной крапивницей и оценить ее эффективность. Исследовать изменение субпопуляции лимфоцитов и базофилов под влиянием аутосерогистаминотерапии у больных с ХСК.

Материалы и методы

Дизайн исследования - открытое, проспективное исследование.

В исследование были включены 18 больных с хронической спонтанной крапивницей, находящиеся на обследовании и лечении в аллергологическом отделении УЗ Витебской областной клинической больницы. Программа исследования была утверждена комитетом по этике. Длительность исследования - 1 год.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз хронической спонтанной крапивницы
- пациенты в возрасте от 18 до 60 лет
- наличие информированного согласия на участие в испытании

Критерии исключения:

- острая крапивница
- уртикарный васкулит
- изолированный ангионевротический отек
- наличие любых острых и декомпенсация хронических заболеваний
- беременные и кормящие женщины
- психические заболевания
- пациенты, участвующие в каких-либо других клинических исследованиях в течение последних 6 месяцев

Все больные были обследованы согласно клиническим протоколам диагностики и лечения больных Республики Беларусь и международным рекомендациям. Обследование включало: изучение истории заболевания, физикальное обследование, аллергологический анамнез, общий анализ крови, биохимическое исследование крови (общий белок, СРБ, АлАТ, АсАТ, глюкоза), LE клетки, гормоны щитовидной железы, общий анализ мочи, анализ кала на гельминты, *Helicobacter pylori*, сифилис, ФГДС. Аллергологические диагностические тесты включали: кожные пробы со стандартизированными аллергенами (бытовыми, пыльцевыми, пищевыми). Аллергологическое обследование (кожное тестирование) проводилось больным вне обострения крапивницы после отмены антигистаминных, антилейкотриеновых

лекарственных средств, глюкокортикостероидов и антидепрессантов.

Внутрикожная проба с аутологичной сывороткой была проведена всем больным. У 8-и (44,4%) больных проба с аутосывороткой была положительная (1-ая группа). Предположительно у них была аутоиммунная крапивница (АИК). У 10-ти (55,6%) больных проба с аутосывороткой была отрицательная (2-ая группа).

Сопутствующие аллергические заболевания были выявлены у 1-го больного первой группы (аллергический ринит); и у 6-ти больных второй группы (из них: 1 больной имел бронхиальную астму, 3 - сочетание бронхиальной астмы с аллергическим ринитом, 1 - аллергический ринит, 1 - сочетание аллергического ринита и лекарственной аллергии).

Сопутствующая патология щитовидной железы (узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит) наблюдалась у 1-го больного 1 группы, у 5 больных 2 группы.

13 больным была выполнена фиброгастродуоденоскопия. У 5 больных 1 группы, у 8 больных 2 группы была выявлена различная патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, острая язва, гастропатия), *Helicobacter pylori* был выявлен у 2 больных 1 группы и у 2 больных 2 группы.

При необходимости проводилось лечение сопутствующих заболеваний.

Для проведения внутрикожной пробы с аутосывороткой - кровь забирали из кубитальной вены в стеклянные стерильные пробирки, оставляли на 30 минут при комнатной температуре до свертывания. затем центрифугировали в течение 10 минут. Сыворотку крови отсасывали и немедленно использовали. Тестирование проводили на сгибательной поверхности предплечья, исключая места где в последние 48 часов наблюдались высыпания. Внутрикожно на расстоянии 3-5 см вводили 0,05 мл аутологичной сыворотки крови и аналогичные объемы стерильного физиологического раствора (отрицательный контроль), а также раствор гистамина дигидрохлорида в концентрации 10 мкг/мл (положительный контроль). Положительным считали кожный тест, если диаметр гиперемизированного волдыря превышал на 1,5 мм отрицательный тест-контроль через 30 мин [12].

32 больным с ХСК, до начала лечения, натошак была взята кровь для определения количества и фенотипа лейкоцитов. Фенотипирование клеток проводили с помощью моноклональных антител против антигенов CD19, CD23, CD3, CD4,

CD25, CD8, CD69, CD203c (комплексных тест-систем для научных и клинических исследований «Биоскан-М1», лоты CI 19-23-45.25 и CI 4-8-25-45.25, SI 69-203c.25, CI 3-45.25 (ОДО «НИКП ПЕСАН», Беларусь)), на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США). Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C, каталожный номер A11894 (Beckman Coulter Inc., США).

Распределение больных по степени тяжести заболевания

В первой группе больных АИК (положительная проба с аутоывороткой) хроническая крапивница легкой степени тяжести наблюдалась у 1-го больного (12,5%), средней степени тяжести у 5-и больных (62,5%), тяжелой степени у 2-х больных (25,0%).

Во второй группе ХСК (отрицательная проба с аутоывороткой) хроническая крапивница легкой степени тяжести наблюдалась у 3-х больных (30,0%), средней степени тяжести у 7-и больных (70,0%), крапивница тяжелой степени не наблюдалась ни у одного больного (табл. 1).

Всем больным после купирования симптомов крапивницы провели курс аутосерогистаминотерапии.

Методика аутосерогистаминотерапии

В период обострения крапивницы, у больных натошак, путем венепункции забирали 20 мл венозной крови, вносили в сухую стерильную пробирку, закрывали стерильной пробкой и ставили в термостат при 37°C. Свернувшуюся кровь

отделяли длинной иглой от стенок пробирки. После этого, в течение 10 минут кровь центрифугировали при 3000 об/мин. Сыворотку крови отсасывали и переносили в другую пробирку. К 9 мл сыворотки крови добавляли 1 мл 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида (конечная концентрация гистамина 0,01%), перемешивали и инкубировали 20 минут при комнатной температуре. Затем по 0,5 мл этой смеси вносили в стерильные флаконы и завальцовывали. Первую инъекцию делали в день приготовления сыворотки крови. Образцы хранили при - 20°C до использования. Непосредственно перед применением содержимое флакона размораживали в течение 20-30 минут в термостате при 37°C.

Аутоыворотку с раствором гистамина вводили внутрикжно, согласно схеме введения [10].

В процессе лечения всех больных проводился ежедневный динамический осмотр.

Оценка эффективности лечения

Активность хронической крапивницы (ХК) определяли с помощью бальной системы UAS 7 (urticaria activity score 7) [13] до начала лечения, после окончания терапии (10-14 день) и через 12 месяцев. Шкала UAS 7 - суммарная оценка высыпаний и интенсивности зуда в баллах у больных каждые 24 часа в течении последних 7 дней (табл. 2).

Качество жизни определяли путем анкетирования больных с помощью русскоязычной версии итальянского опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CU - Q2oL) [14, 15].

Таблица 1. Распределение больных по степени тяжести крапивницы

Степень тяжести	1-я группа, АИК - положительная проба с аутоывороткой (кол-во больных)	2-я группа, ХСК - отрицательная проба с аутоывороткой (кол-во больных)
Легкая	12,5% (1)	30,0% (3)
Средней тяжести	62,5% (5)	70,0% (7)
Тяжелая	25,0% (2)	0,0% (0)

Таблица 2. Критерии оценки активности крапивницы (шкала UAS)

Балл	Волдыри	Зуд
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Присутствует, но не причиняет беспокойство
2	Средняя (20-50 волдыря/24 ч)	Беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Тяжелый зуд, достаточно беспокоящий и нарушающий дневную активность и сон

Опросник больные заполняли до начала лечения, после его окончания на 10-14 день и после года наблюдения.

Опросник «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» содержит 23 вопроса, которые объединены в 6 шкал: зуд (2 вопроса), припухлость (2 вопроса), влияние на качество повседневной жизни (6 вопросов), проблемы со сном (5 вопросов), ограничения (3 вопроса), влияние на внешний вид обследуемого (5 вопросов).

Полученный результат по каждой отдельной шкале качества жизни (от 0 до 100) отражал процентное отношение к максимально возможному результату, т. е. более высокий показатель шкалы соответствовал более высокому уровню качества жизни.

Оценку эффективности проведенной терапии через год после окончания лечения осуществляли по балльной шкале (табл. 3).

Сумма баллов:

0 - 2 балла неудовлетворительный эффект (состояние больного не изменилось или ухудшилось);

3 балла удовлетворительный эффект (симптомы крапивницы уменьшились незначительно);

4 - 5 балла хороший эффект (симптомы заболевания уменьшились значительно);

6 баллов полная ремиссия заболевания.

Потребность в противоаллергических лекарственных средствах в течение года наблюдения оценивали по 4-х балльной шкале:

0 - потребность в противоаллергических лекарственных средствах увеличилась;

1 - потребность в противоаллергических лекарственных средствах осталась прежней;

2 - потребность в противоаллергических лекарственных средствах уменьшилась;

3 - не требовался прием данной группы лекарственных средств.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ MS Excel, Statsoft Statistica 7.0. При обработке полученных данных использовались методы непараметри-

ческой статистики, количественные переменные были представлены в виде медианы (Me), нижним и верхними квартилями [LQ-UQ], для сравнения зависимых переменных использовали Т-критерий Вилкоксона, а для сравнения независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности АСГТ при АИК с помощью шкалы UAS 7

До начала лечения активность крапивницы по шкале UAS 7 была выше ($p < 0,05$) у больных с положительной пробой с аутоывороткой, чем у больных с отрицательной пробой с аутоывороткой.

Положительный эффект лечения был отмечен сразу после завершения курса аутосерогистаминотерапии (на 10-14 день). Активность хронической крапивницы по шкале UAS 7 снижалась ($p < 0,05$) как у больных с положительной пробой с аутоывороткой, так и у больных с отрицательной пробой с аутоывороткой.

Через год после окончания лечения активность заболевания по шкале UAS 7 была ниже исходной в обеих группах ($p < 0,05$) (табл. 4).

Следовательно, АСГТ эффективна при АИК примерно также, как и при ХСК, т. к. ее исходная активность была достоверно сильнее выражена, а различий в эффективности лечения через год не наблюдалось.

Оценка эффективности АСГТ у больных с АИК с помощью русскоязычной версии опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire»

При исследовании качества жизни больных с ХСК было выявлено:

У больных 1-ой (АИК) и 2-ой групп (ХСК) через 10-14 дней от начала лечения отмечалось улучшение ($p < 0,05$) качества жизни по шкалам: «интенсивность зуда и высыпаний», «припухлость», «качество повседневной жизни», «внешний вид», а также повысился суммарный

Таблица 3. Балльная оценка эффективности проведенного лечения после года наблюдения

Балл	Высыпания	Зуд
0	количество высыпаний увеличилось	усилился
1	количество высыпаний осталось прежним	остался прежним
2	количество высыпаний уменьшилось	уменьшился
3	высыпания полностью исчезли	зуд не беспокоил

результат опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire».

Через год, у больных 1-ой группы (АИК) сохранялось более высокое ($p < 0,05$) качество жизни по сравнению с исходным уровнем по шкалам: «припухлость» 75,0 [50,0; 100,0], «качество повседневной жизни» 58,0 [42,0; 79,0], а также оставался высоким суммарный результат опросника 58,0 [46,0; 72,0].

У больных 2-ой группы (ХСК), через год, улучшение качества жизни отмечалось по шкале «интенсивность зуда и высыпаний» 69,0 [50,0; 100,0], «качество повседневной жизни» 75,0 [67,0; 88,0], а также суммарный результат данного опросника 62,5 [58,0; 72,0] (табл. 5).

Оценка эффективности АСГТ у больных с АИК через год по балльной шкале

Через год после курса АСГТ у больных 1-ой группы с АИК (положительная проба с аутосыывороткой) неудовлетворительный эффект лечения (ухудшение течения заболевания или отсутствие эффекта) наблюдался у 1-го (12,5%) больного, удовлетворительный эффект (незначительное улучшение) не наблюдался ни у одного больного (0,0%), хороший эффект отмечен у 3-х (37,5%) больных, отличный эффект (полная ремиссия заболевания) у 4-х (50,0%) больных.

У больных 2-ой группы с ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) неудовлетворительный эффект лечения наблюдался у 1-го (10,0%)

Таблица 4. Влияние АСГТ на активность АИК по шкале UAS 7

Группы	Активность крапивницы (баллы; Me [LQ; UQ])		
	исходно	через 10-14 дней	через год
1-я, АИК (положительная проба с аутосыывороткой) (n=8)	29,5#	6,0* [4,0; 8,5]	2,0* [0,0; 11,5]
2-я, ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) АСТ (n=10)	21,0 [16,0; 22,0]	4,0* [4,0; 5,0]	1,5* [0,0; 12,0]

Примечания: * – достоверные отличия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверные отличия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

Таблица 5. Оценка эффективности АСГТ у больных с АИК при помощи опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire»

Показатель	Группа, число пролеченных больных Me [LQ; UQ]					
	1-я группа, АИК (положительная проба с аутосыывороткой) (n = 8)			2-я группа, ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) (n = 10)		
	до лечения	после лечения	через год	до лечения	после лечения	через год
Интенсивность зуда и высыпаний	31,5 [6,5; 44,0]	100,0* [94,0; 100,0]	50,0 [50,0; 88,0]	44,0 [25,0; 50,0]	81,5* [75,0; 100,0]	69,0* [50,0; 100,0]
Припухлость	37,5#	100,0* [100,0; 100,0]	75,0* [50,0; 100,0]	69,0 [50,0; 100,0]	100,0* [88,0; 100,0]	88,0 [75,0; 100,0]
Качество повседневной жизни	33,0 [21,0; 73,0]	100,0* [96,0; 100,0]	58,0* [42,0; 79,0]	50,5 [29,0; 67,0]	92,0* [79,0; 96,0]	75,0* [67,0; 88,0]
Качество сна	45,0 [25,0; 55,0]	67,5 [42,5; 87,5]	35,0 [30,0; 60,0]	50,0 [45,0; 60,0]	47,5 [40,0; 65,0]	50,0 [45,0; 60,0]
Ограничения	46,0 [42,0; 62,5]	67,0 [46,0; 92,0]	50,0 [50,0; 58,0]	67,0 [42,0; 67,0]	67,0 [58,0; 83,0]	58,0 [50,0; 67,0]
Внешний вид	40,0 [32,5; 65,0]	75,0* [47,5; 90,0]	65,0 [40,0; 80,0]	62,5 [55,0; 75,0]	80,0* [60,0; 90,0]	57,5 [45,0; 75,0]
Общий балл	38,5 [27,0; 61,5]	81,0* [69,5; 94,0]	58,0* [46,0; 72,0]	58,5 [45,0; 63,0]	75,5* [62,0; 86,0]	62,5* [58,0; 72,0]

Примечания: * – достоверные отличия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$); # – достоверные отличия между 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$).

больного, удовлетворительный эффект у 1-го (10,0%) больного, хороший эффект у 6-ти (60,0%) больных ($p < 0,05$), полная ремиссия заболевания у 2-х (20,0%) больных пролеченных методом аутосерогистаминотерапии (табл. 6).

Таким образом, через год после аутосерогистаминотерапии, больные у которых был достигнут хороший эффект и полная ремиссия заболевания, в первой группе с АИК составили 87,5% ($p < 0,05$), во второй с ХСК – 80,0% ($p < 0,05$). Больные, у которых наблюдался удовлетворительный и неудовлетворительный эффект лечения, в 1-ой группе составили 12,5%, во 2-ой группе 20%.

Следовательно, подтверждена сходная эффективность АСГТ при АИК и ХСК.

Оценка потребности в противоаллергических лекарственных средствах через год после АСГТ

Потребность в противоаллергических лекарственных средствах, по мнению больного, по сравнению с исходными данными, в 1-ой группе

с АИК (положительная проба с аутосыывороткой) осталась прежней у 2-х (25,0%) больных, уменьшилась у 2-х (25,0%) больных, не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 4-х (50,0%) пролеченных больных.

Во второй группе больных с ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) потребность в противоаллергических лекарственных средствах осталась прежней у 1-го (10,0%) больного, уменьшилась у 6-и (60,0%) больных ($p < 0,05$), не требовался прием данной группы лекарственных средств у 3-х (30,0%) пролеченных больных (табл. 7).

Больные, у которых наблюдалось уменьшение потребности и отсутствие необходимости в противоаллергических лекарственных средствах, в 1-ой группе составили 75,0%, во 2-ой группе 90%.

Следовательно, при АИК, как и при ХСК уменьшалась потребность в противоаллергических лекарственных средствах в одинаковой степени.

Таблица 6. Оценка эффективности лечения крапивниц через год

Эффект лечения	Крапивница (% , кол-во больных)	
	АИК (положительная проба с аутосыывороткой) (n = 8)	ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) (n = 10)
Неудовлетворительный	12,5% (1)	10,0% (1)
Удовлетворительный	0,0% (0)	10,0% (1)
Хороший	37,5% (3)	60,0% (6)*
Отличный (полная ремиссия заболевания)	50,0% (4)	20,0% (2)

Примечание – * достоверные отличия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Таблица 7. Влияние АСГТ на потребность в противоаллергических лекарственных средствах через год после АСГТ

Потребность в противоаллергических лекарственных средствах	Группа, результат пробы с аутосыывороткой	
	1-я, АИК (положительная проба с аутосыывороткой) (кол-во больных) (n = 8)	2-я, ХСК (отрицательная проба с аутосыывороткой) (кол-во больных) (n = 10)
Увеличилась	0,0% (0)	0,0% (0)
Осталась прежней	25,0% (2)	10,0% (1)
Уменьшилась	25,0% (2)	60,0% (6)*
Не требовался прием противоаллергических лекарственных средств	50,0% (4)	30,0% (3)

Примечание – * достоверные отличия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Влияние АСГТ на субпопуляции лимфоцитов и базофилов при ХСК

Аутосерогистаминотерапия изменяла субпопуляции лимфоцитов у больных с ХСК.

Исходный уровень CD8+CD25+ клеток был различен, и по этому признаку больные с ХСК были разделены на 2 группы (табл. 8).

1-ая группа - со сниженным количеством CD8+CD25+ клеток крови (0,0% [0,0%; 0,2%] и соответственно 0,0 [0,0; 3,0] в 1 мкл).

2-ая группа - с повышенным количеством CD8+CD25+ клеток крови (6,4% [3,5%; 9,9%] и соответственно 92,5 [71,7; 224,5] в 1 мкл).

После окончания аутосерогистаминотерапии у больных со сниженным количеством CD8+CD25+ позитивных лейкоцитов, количество данных клеток не изменялось (0,0% [0,0%; 0,1%] и соответственно 0,0 [0,0; 1,6] в 1 мкл), а у больных с повышенным количеством CD8+CD25+ лейкоцитов, количество данных клеток снижалось ($p < 0,05$) (3,2% [1,8%; 6,0%] и соответственно 40,3 [32,3; 102,7] в 1 мкл).

Полученные данные указывают на то, что больные с ХСК исходно имеют разные уровни CD8+CD25+ цитотоксических клеток. Хотя, в подгруппе с повышенным количеством CD8+CD25+ клеток, уровень их после курса АСГТ снижался, эффект лечения был одинаковым в обеих подгруппах и одним из механизмов действия АСГТ является снижение их уровня.

Абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов CD19+, CD23+, CD19+CD23+, CD3+, CD4+, CD4+CD25+, CD8+, CD203c+, CD69+CD203c+ под влиянием аутосерогистаминотерапии не изменялось.

Клинический пример 1

Пациентка К., 36 лет поступила в аллергологическое отделение Витебской областной клинической больницы 08.06.2013 (история болезни №8039).

Диагноз: Хроническая спонтанная крапивница, средней степени тяжести, отеки Квинке лица.

Таблица 8. Изменение субпопуляции лимфоцитов и базофилов под влиянием аутосерогистаминотерапии

Показатель (число проведенных исследований)	До лечения Me [LQ; UQ]	После лечения Me [LQ; UQ]
CD23+, % (n=12)	62,0 [37,1; 71,2]	52,9 [32,1; 67,4]
CD23+, абс. кол-во в 1 мкл (n=12)	892,3 [395,0; 1594,6]	985,6 [450,6; 1247,1]
CD19+, % (n=12)	12,6 [11,1; 16,7]	11,2 [11,0; 12,3]
CD19+, абс. кол-во в 1 мкл (n=12)	200,1 [167,4; 315,9]	235,9 [155,8; 301,8]
CD 19+ CD 23+, % (n=12)	5,6 [3,5; 12,3]	3,8 [2,3; 7,3]
CD 19+ CD 23+, абс. кол-во в 1 мкл (n=12)	108,9 [48,3; 217,5]	56,3 [43,9; 170,7]
CD3+, % (n=31)	73,2 [63,7; 82,0]	72,8 [58,3; 83,2]
CD3+, абс. кол-во в 1 мкл (n=31)	1490,4 [929,7; 2073,0]	1460,2 [1122,8; 1952,6]
CD4+, % (n=31)	47,6 [36,1; 52,5]	39,6 [35,5; 49,3]
CD4+, абс. кол-во в 1 мкл (n=31)	944,3 [568,7; 1212,2]	878,7 [536,0; 1129,1]
CD4+CD 25+, % (n=31)	0,6 [0,4; 9,4]	0,5 [0,2; 4,8]
CD 4+ CD 25+, абс. кол-во в 1 мкл (n=31)	11,5 [8,5; 103,9]	9,8 [4,0; 89,7]
CD8+, % (n=32)	25,3 [23,6; 32,8]	27,6 [21,2; 31,0]
CD8+, абс. кол-во в 1 мкл (n=32)	546,0 [331,8; 724,7]	551,0 [408,5; 702,1]
1) CD 8+ CD 25+, % (n=22)	0,0 [0,0; 0,2]	0,0 [0,0; 0,1]
2) CD 8+ CD 25+, % (n=10)	6,4 [3,5; 9,9]	3,2 [1,8; 6,0]*
1) CD 8 + CD 25+, абс. кол-во в 1 мкл (n=22)	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,6]
2) CD 8 + CD 25+, абс. кол-во в 1 мкл (n=10)	92,5 [71,7; 224,5]	40,3 [32,3; 102,7]*
CD203+, % (n=11)	0,56 [0,54; 0,67]	0,57 [0,56; 0,67]
CD203+, абс. кол-во в 1 мкл (n=11)	41,4 [35,3; 61,6]	43,4 [29,6; 50,1]
CD 203+ CD 69, % (n=11)	34,5 [25,0; 45,5]	32,9 [23,0; 40,9]
CD 203+ CD69+, абс. кол-во в 1мкл (n=11)	14,1 [10,6; 22,7]	16,4 [10,1; 23,7]

Примечание - * достоверные отличия по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$).

Артериальная гипертензия 2. Риск 2. Хронический гастрит, ремиссия.

Жалобы при поступлении: появление зудящих волдырей на коже туловища и конечностей, отек лица, возникшие без видимых причин. Считает себя больной около 10 лет, высыпания отмечались практически ежедневно, в последние 2 недели ухудшение течения крапивницы (площадь высыпаний увеличилась, появились сливные высыпания, отек лица) лечилась по месту жительства дексаметазоном, антигистаминными средствами, с временным эффектом. Впервые за весь период течения заболевания госпитализирована в аллергологическое отделение.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. На коже туловища и конечностях множественные (не поддающиеся подсчету) волдырные высыпания, сопровождаемые зудом. Дыхание через нос свободное. При перкуссии легких – ясный легочный звук. При аускультации жесткое дыхание. Тоны сердца ритмичные, пульс 76 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Стул, диурез без особенностей.

Были выполнены следующие методы дообследования: общий анализ крови (без патологии), общий анализ мочи (без патологии), биохимический анализ крови (без патологии), СРБ (в норме), флюорография (без патологии), ФГДС с биопсией (*Helicobacter pylori*+, эрадикация не проводилась), исследована кровь на гормоны щитовидной железы (без патологии). Проба с аутосывороткой (отрицательная), внутрикожные пробы с бытовыми и пищевыми аллергенами (отрицательные).

Проведенное лечение: дексаметазон по 8 мг в сутки в течении 5 дней, лоратадин 10 мг в сутки, кетотифен по 1 табл 2 раза в день, омега-3 20 мг утром, бисопролол 5 мг в обед, индапафон 2,5 мг утром. После купирования обострения был проведен курс аутосерогистаминотерапии по разработанной методике.

После выписки из стационара пациентка наблюдалась в течение года, принимала бисопролол по 5 мг 1 раз в день в обед, индапафон 2,5 мг утром. За весь период наблюдения клинических симптомов хронической крапивницы не было, необходимости приема противоаллергических лекарственных средств не было.

Клинический пример 2

Пациентка Г., 45 лет поступила в аллергологическое отделение Витебской областной кли-

нической больницы 01.11.2013 (история болезни № 15348).

Диагноз: Хроническая аутоиммунная крапивница, тяжелой степени, рецидивирующие отеки Квинке век. Хронический гастрит, ремиссия. Аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз.

Жалобы при поступлении: на ежедневные зудящие волдыри на коже туловища и конечностях, рецидивирующие отеки век, возникающие без видимых причин. Считает себя больной около 3-х лет лечилась по месту жительства дексаметазоном, антигистаминными средствами, кетотифеном с временным эффектом. Впервые за весь период течения заболевания госпитализирована в аллергологическое отделение.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. На коже туловища и конечностях множественные (не поддающиеся подсчету) волдырные высыпания, сопровождаемые зудом. Дыхание через нос свободное. При перкуссии легких – ясный легочный звук. При аускультации везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, пульс 80 ударов в 1 минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий безболезненный. Стул, диурез без особенностей.

Были выполнены следующие методы дообследования: общий анализ крови (без патологии), общий анализ мочи (без патологии), биохимический анализ крови (без патологии), СРБ (в норме), флюорография (без патологии), ФГДС с биопсией (*Helicobacter pylori*++, эрадикация не проводилась), исследована кровь на гормоны щитовидной железы (Т4 – 15,3 пмоль/л; ТПО – 879,8; ТТГ – 1,06 мМе/л). Проба с аутосывороткой положительная.

Проведенное лечение: дексаметазон по 8 мг в сутки в течении 7 дней, лоратадин 10 мг в сутки, кетотифен по 1 табл 2 раза в день, омега-3 20 мг утром. После купирования обострения был проведен курс аутосерогистаминотерапии по разработанной методике.

После выписки из стационара пациентка наблюдалась в течение года. Клинические проявления крапивницы уменьшились. Принимала антигистаминные лекарственные средства при необходимости, потребности в применении глюкокортикоидов не было.

Выводы

Аутосерогистаминотерапия эффективна как у больных с АИК (положительная проба с аутосывороткой), так и у больных с ХСК (отрицатель-

ная проба с аутосывороткой). Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшается активность АИК по шкале UAS 7, улучшается ($p < 0,05$) качество жизни больных. Через год после АСГТ хороший эффект и полная ремиссия заболевания у больных с АИК составили 87,5% ($p < 0,05$), и 80,0% ($p < 0,05$) у больных с ХСК (отрицательная проба с аутосывороткой). Через год после курса аутосерогистаминотерапии не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 50,0% больных с АИК, т.е. отмечалась безлекарственная ре-

миссия заболевания. АСГТ можно сочетать с фармакотерапией.

Исходный уровень CD8+CD25+ цитотоксических лимфоцитов был различен: у 68,75% больных с ХСК абсолютное и относительное количество CD8+CD25+ лимфоцитов было ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых добровольцев, а у 31,25% больных выше, чем у здоровых лиц. Аутосерогистаминотерапия оказывала иммуномодулирующий эффект (уменьшала количество CD8+CD25+ цитотоксических лимфоцитов при их повышенном содержании).

Литература

1. Новиков Д.К. Величинская О.Г. Высокая эффективность внутрикожной аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии при холодовой крапивнице. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; №1:35–42.
2. Posthumus J., Tinana, A., Mozena J. D. [et al.]. Autoimmune mechanisms in chronic idiopathic urticaria. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2012; 130 (3): 814–816.
3. Asero R., Tedeschi A., Lorini M. [et al.]. Chronic urticaria: novel clinical and serological aspects. Clin. Exp. Allergy. 2001; 31 (7): 1105–1110.
4. Sabroe R. A., Fiebiger E., Francis D. M. [et al.]. Classification of anti-FcεRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J. of Allergy and Clinical Immunology. 2002; 110 (3): 492–499.
5. Голубчикова Р.Н. Данилычева И.В. Диагностическое значение внутрикожного теста с аутологичной сывороткой у больных с обострением хронической идиопатической крапивницы. Российский аллергологический журнал. 2012; № 5: 26–29.
6. Konstantinou G. N., Asero R., Ferrer M. [et al.]. EAACI task force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy. 2013; 68(1): 27–36.
7. Петров В.И., Разваляева А.В., Гребнев С.А. и др. Клиническая эффективность циклоспорина при хронической идиопатической крапивнице у взрослых. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; 6(2): 248–252.
8. Титова, Н. Д. Асирян Е. Г. Снижение уровня Ig E - антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией.

Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011; 1: 78–53.

9. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. Аутосеротерапия аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2008; № 4: 478–480.
10. Новиков, Д.К. Величинская О. Г. Оценка эффективности и безопасности внутрикожной аутосерогистаминотерапии при хронической спонтанной крапивнице. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014;4: 60–68.
11. Семенова И. В. Выхристенко Л. Р. Новиков Д. К. Оценка эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и аутосерогистаминотерапии при поллинозах и пыльцевой бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2014; 3: С.29–38.
12. Celen, O. M. Kutlubay Z., Aydemir E. H. Usefulness of the autologous serum test for the diagnosis of chronic idiopathic urticaria. Ann. Dermatol. 2014; 26 (5): 592–597.
13. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? Allergy. 2008; 63: 777–780.
14. Некрасова Е. Е., Разваляева А. В., Малюжинская Н. В. Разработка русской версии опросника cu-q2ol для изучения качества жизни у больных с хронической крапивницей. Саратовский научно-медицинский журнал. 2010; Том 6, № 3: 566–569.
15. Baiardini I., Pasquali M., Braidò F. et al. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL). Allergy. 2005; 60(8): 1073–1078.

Сведения об авторах:

Новиков Дмитрий Кузьмич – профессор, д.м.н., зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Витебского государственного медицинского университета. Величинская Ольга Геннадьевна – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Витебского государственного медицинского университета. Адрес: 210023, г. Витебск, прт. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, тел. МТС +37529 7153817. Email: velichinskaja@rambler.ru.

Поступила 11.08.2015 г.