

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Больной с полиморбидной патологией. Возможности терапии моноклональными антителами

© Н.Г. Астафьева, Е.Н. Удовиченко

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
Саратов, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На фоне роста случаев аллергии врачам в клинической практике приходится наблюдать одновременное развитие нескольких нозологических форм у одного и того же пациента. Частое сочетание поражения кожи и респираторного тракта при атопии традиционно рассматривается в рамках коморбидности и предполагает ряд терапевтических вмешательств с учётом сходного патогенеза процессов. Однако существуют фено-/эндотипические различия между пациентами (в триггерах, возрасте, стойкости проявлений, степени и виде воспаления, тяжести симптомов и реакции на лечение), которые более корректно обозначать термином мультиморбидность. Стратегия прецизионной медицины для мультиморбидных пациентов должна быть ориентирована на выявление не только общих черт заболевания, но и индивидуальных механизмов воспаления в целевых органах. В силу этого чувствительность к терапевтическим вмешательствам со стороны органов-мишеней может быть различной.

Проанализирован клинический случай больной с сочетанной патологией — хронической спонтанной крапивницей, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, при этом только для хронической спонтанной крапивницы отмечено наиболее тяжёлое течение вследствие её резистентности к антигистаминным препаратам, что потребовало применения моноклональных антител. Анти-IgE-терапия омализумабом оказала быстрый и полный эффект в отношении симптомов крапивницы, но респираторные симптомы были менее чувствительны к проводимому лечению.

При назначении терапии пациентам с мультиморбидной патологией необходимы персонализированный выбор целевых препаратов и их дозирование.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; бронхиальная астма; пыльцевой аллергический ринит; мультиморбидность; анти-IgE-терапия; моноклональные антитела; омализумаб

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н. Больной с полиморбидной патологией. Возможности терапии моноклональными антителами // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Patient with polymorbid pathology. Possibilities of therapy with monoclonal antibodies

© N.G. Astafyeva, E.N. Udovichenko

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

With the widespread increase in the number of patients with allergic pathology, doctors in clinical practice increasingly have to observe the simultaneous development of several nosological forms in the same patient. Frequent occurrence of a combination of lesions of the skin and respiratory tract in patients with atopy (atopic dermatitis, allergic rhinitis, and atopic bronchial asthma) is traditionally considered within the framework of comorbidity and suggests a number of therapeutic interventions given the similarity of the pathogenesis. However, phenotypic or endotypic differences exist between patients (e.g., triggers, age, persistence of manifestations, degree and type of inflammation, severity of symptoms, and response to treatment), for which it is more correct to use the term multimorbidity. The strategy of precision medicine for patients with several immune-mediated diseases should focus on identifying not only the general features of the disease, but also the pathogenetic mechanisms in the target organs. Because of these differences, the sensitivity to therapeutic interventions by target organs can vary. Herein, a clinical case of a patient with comor-

bid pathology — chronic spontaneous urticaria, allergic rhinitis, and bronchial asthma — was analyzed. Respiratory manifestations (rhinitis and asthma) were mild to severe. Chronic urticaria had the most severe disease course and resistant to antihistamines, which are considered first and second lines of drugs according to federal and international clinical guidelines that required the use of monoclonal antibodies. Anti-IgE therapy with omalizumab had a rapid and complete effect on urticaria symptoms, but respiratory symptoms were less responsive to treatment. In patients with multimorbid pathology, therapy should be individualized in terms of targeted drugs and their dosage.

Keywords: chronic spontaneous urticarial; bronchial asthma; pollen allergic rhinitis; multimorbidity; anti-IgE therapy; monoclonal antibodies; omalizumab

For citation: Astafyeva NG, Udovichenko EN. Patient with polymorbid pathology. Possibilities of therapy with monoclonal antibodies. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):123–130. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1439>

Статья поступила 04.04.2021
Received: 04.04.2021

Принята к печати 29.05.2021
Accepted: 29.05.2021

Опубликована 03.06.2021
Published: 03.06.2021

Введение

Устойчивый рост распространённости аллергии (до 30–40% в популяции), частые полиорганные проявления, поливалентная сенсibilизация, высокий уровень аллергических заболеваний во всех возрастных группах, увеличение числа больных, имеющих несколько хронических заболеваний, особенно на фоне старения населения и увеличения продолжительности жизни, обосновывают необходимость поиска новых эффективных и безопасных подходов в лечении пациентов с множественными хроническими заболеваниями [1–3]. Наличие нескольких хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом, получило название коморбидности [4]. Примером типичной коморбидности в аллергологии является сочетание нескольких атопических IgE-зависимых заболеваний — атопический дерматит, аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА). Однако гетерогенность аллергических заболеваний, фенотипические/эндотипические различия, сочетание аллергических и неаллергических механизмов у одного и того же пациента, разные медиаторы и биомаркеры, отсутствие возможности во всех случаях детально проанализировать первопричину аллергической патологии побудили экспертов использовать в качестве альтернативы понятию коморбидности более корректный термин — мультиморбидность.

Мультиморбидность — сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека (National Library of Medicine), необязательно связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами. В основе мультиморбидности, в отличие от коморбидности, лежит не заболевание, а конкретный пациент с множеством приобретённых хронических заболеваний, равнозначных между собой [5].

Обсуждение новой концепции аллергической мультиморбидности нашло отражение в ряде позиционных международных документов [6, 7].

Развитие аллергической БА и острой аллергической крапивницы у одного и того же пациента, преимущественно с атопической конституцией, чаще наблюдается в педиатрической практике. По данным наблюдательного исследования Z. Vadasz и соавт. [8], у 23,6% пациентов с БА отмечались эпизоды крапивницы, хотя развитие ангиоотёков не описано. В большинстве случаев крапивница протекала легко и хорошо поддавалась лечению антигистаминными препаратами. У нескольких пациентов описано развитие тяжёлой крапивницы, устойчивой к антигистаминным препаратам (общий индекс активности крапивницы, UAS7, равен 32), потребовавшей применения омализумаба. Напротив, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей (ХСК) бронхиальная астма (БА) выявлялась реже (10,5%), тяжесть варьировала от лёгкой до умеренной (1-я или 2-я ступень по классификации Глобальной инициативы по борьбе с астмой, GINA), хорошо контролировалась ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) [8].

Какова связь между развитием ХСК и БА? Действительно, пациенты, которые страдают от тяжёлых приступов крапивницы, часто сообщают об ощущениях «дыхательной недостаточности», и наоборот, пациенты с БА испытывают зуд (носа, ушей и глаз), но у них редко развиваются уртикарные элементы [8–10]. Среди взрослых пациентов с крапивницей, включённых в исследование в реальной практике L. Vollono и соавт. [11], чаще регистрировались другие сопутствующие заболевания, в частности кардиометаболические (77%), онкологические (22%), инфекционные (16%), иммунологические (41%) и др., в то время как БА наблюдалась у 16%.

Поскольку ХСК, АР и БА относятся к числу распространённых заболеваний, практикующему

врачу важно иметь представление о взаимосвязи между ними и о том, какие существуют общие черты болезни, а также какие рациональные схемы терапии можно использовать для персонализированного лечения.

Описание клинического случая

Пациентка Ж., 52 года (род. 17.08.1967), по профессии оператор котельной, обратилась 12.09.2019 на кафедру клинической иммунологии и аллергологии с жалобами на зудящие волдырные высыпания диаметром от 1,5 см и более на передней поверхности живота, верхних и нижних конечностях. Высыпания появлялись спонтанно, мигрировали, разрешались в течение нескольких часов, были полностью обратимы, после их исчезновения вторичных кожных элементов не наблюдалось.

История заболевания. Впервые уртикарные высыпания на туловище появились в 2016 г. (в 49 лет), причинные факторы выявить не удалось. По поводу острой крапивницы по месту жительства получала антигистаминные препараты 2-го поколения без выраженного эффекта; дополнительно участковым терапевтом назначались системные ГКС (дексаметазон) коротким курсом (в дозе 4 мг, внутримышечно, ежедневно, в течение 3 дней), затем — Рузам. После лечения отмечалась длительная (в течение 2 лет) ремиссия, в это время лекарственные препараты не применяла.

Атопический анамнез. С 16 лет (с 1983 г.) страдает сезонным АР с ежегодными обострениями в июле–сентябре (сорные травы).

Спустя 7 лет к риниту добавились симптомы удушья, и в 23 года (1990 г.) был выставлен диагноз персистирующей БА лёгкого течения. Клинически астма проявлялась приступами затруднённого дыхания, сухого кашля. Симптомы наблюдались круглогодично с усилением при контакте с домашними животными, во время острых респираторных вирусных инфекций, при воздействии резких запахов. При проведении скарификационных кожных проб выявлена сенсibilизация к домашней, библиотечной пыли, шерсти кошки, перхоти лошади. Результаты спирометрии: снижение объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) до 1,95 л (78% от нормы), проба с бронхолитиком положительная, прирост ОФВ₁ 253 мл (13%) через 20 мин после ингаляции сальбутамола в дозе 400 мкг.

В качестве базисной терапии получала беклометазон через дозированный аэрозольный ингалятор по 500 мкг/сут. Лечение было отменено самостоятельно из-за нежелания ежедневно использовать гормональный препарат. Для купирования симптомов использует Вентолин по потребности до 2–4 раз/нед.

Имеется лекарственная непереносимость антибактериальных препаратов группы пенициллина

в виде крапивницы после назначения амоксициллина.

Семейный анамнез: у сестры пациентки — поллиноз.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (для контроля давления принимает комбинированное антигипертензивное средство лозартан и гидрохлоротиазид Лориста Н 50/12,5 мг/сут).

В январе 2019 г. вновь ежедневно в количестве 20–25 элементов стали появляться волдырные зудящие высыпания на поверхности туловища и конечностей, без ангиоотёков. Пациентка обратилась за медицинской помощью к аллергологу по месту жительства: рекомендована гипоаллергенная диета, назначены антигистаминные препараты в стандартной дозе (лоратадин по 10 мг). При использовании лоратадина интенсивность зуда снизилась незначительно, уртикарные высыпания сохранялись, что побудило пациентку обратиться в аллергоцентр.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Рост 162 см, масса тела 67,2 кг, температура 36,3°C. Общее состояние относительно удовлетворительное. Телосложение нормостеническое.

Кожные покровы и слизистые обычной окраски и влажности; волдырные высыпания по передней поверхности живота; ротоглотка без патологии. Область щитовидной железы без видимых изменений. Периферические лимфатические узлы не увеличены, при пальпации безболезненны. Отёков, пастозности, варикозного расширения вен нижних конечностей нет.

Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы, аускультативно — тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 76 в минуту, артериальное давление 124/72 мм рт.ст.

Верхние дыхательные пути: форма наружного носа не изменена, пальпация безболезненна. Носовое дыхание несколько затруднено, обоняние сохранено.

Передняя риноскопия: преддверие носа свободное, носовая перегородка по средней линии, отмечается отёк носовых раковин, умеренное количество водянистого секрета, слизистая цианотичная, полипов нет.

Показатели активной передней риноманометрии: назальный объёмный поток правого и левого носовых ходов 210 и 294 мл/с соответственно, суммарный назальный объёмный поток 504 мл/с. Назальное сопротивление в правом носовом ходе 0,66 Па/мл в секунду, в левом — 0,60 Па/мл в секунду. Выявлены признаки умеренной назальной обструкции по данным риноманометрии.

Риноцитогамма: эпителий плоский 5–10 в поле зрения, эпителий мерцательный 0–1 в поле зрения,

лейкоциты >50 в поле зрения, нейтрофилы 92%, лимфоциты 2%, эозинофилы 4%, макрофаги 2%.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ): оценка симптомов ринита на момент осмотра 3,5 балла.

Грудная клетка цилиндрической формы, нормостеническая, перкуторный звук лёгочный, при аускультации — дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту.

Спирометрия: снижение ОФВ₁ до 1,84 л (73% от нормы), ОФВ₁ через 20 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола 2,08 л (84% от нормы), проба с бронхолитиком положительная, прирост 240 мл (12%).

Дополнительные исследования по поводу ХСК

Клинический анализ крови и мочи: показатели в пределах референсных значений; **биохимический анализ крови** (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий белок, гамма-глутамилтранспептидаза, глюкоза, мочевины, натрий, калий, фибриноген, С-реактивный белок): патологии не выявлено.

Обследование для исключения инфекционных заболеваний, паразитарной инвазии: антитела к НСВ (вирус гепатита С), ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), Hbs-Ag (поверхностный антиген вируса гепатита В) — отрицательные.

Иммуноферментный анализ для исключения гельминтоза: IgG к аскаридам, токсокарам, трихинеллам, эхинококку, описторхису не выявлены.

Обследование органов желудочно-кишечного тракта: при фиброгастродуоденоскопии обнаружен поверхностный гастрит, по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости — хронический холецистит; IgG к *Helicobacter pylori* положительный (5,69 Ед/мл); осмотрена гастроэнтерологом.

Обследование для выявления атопии: результат определения IgE к неинфекционным аллергенам, кожные скарификационные тесты с аэроаллергенами подтвердили сенсibilизацию к домашней, библиотечной пыли, шерсти кошки, перхоти лошади, пыльце сорных трав: общий IgE 610 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл); сывороточные IgA 3,44 г/л, IgG 9,81 г/л, IgM 0,93 г/л (показатели в пределах нормальных значений).

Обследование для оценки функции щитовидной железы: определение антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), консультация эндокринолога, УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено; гормональный статус в норме (ТТГ, Т3, Т4 в пределах референсных значений), АТ-ТПО 1 кIU/l (в пределах нормы), АТ-ТГ менее 1 кIU/ml (в пределах нормы).

Оценка степени тяжести крапивницы с использованием общего индекса активности крапивницы

за неделю (Urticarial Activity Score, UAS7) 27 баллов, что соответствует тяжёлому течению крапивницы.

Диагноз

После анализа совокупности всех данных выставлен диагноз:

«Хроническая спонтанная крапивница. Тяжёлое течение. UAS7 42 балла, UCT 2 балла.

Бронхиальная астма, атопическая, лёгкое течение, частично контролируемая. АСТ 22 балла (показатель неполного контроля астмы).

Аллергический персистирующий ринит, средне-тяжёлое/тяжёлое течение. Аллергический конъюнктивит. Сенсibilизация к шерсти животных, клещам домашней пыли, пыльцевым аллергенам сорных трав».

Лечение

Больной в соответствии с рекомендациями гастроэнтеролога проведена эрадикационная терапия *H. pylori*: какого-либо эффекта на выраженность симптомов крапивницы не отмечено.

Учитывая тяжёлое течение ХСК, после подписания информированного согласия пациентке была начата терапия высокими (4-кратными) дозами антигистаминных препаратов (лоратадин в дозе 10 мг по 4 таблетки/сут).

В связи с неэффективностью лоратадина пациентке проведена смена антигистаминных препаратов (для выявления возможной индивидуальной чувствительности): эффекта от смены препаратов не было. Уртикарные высыпания сохранялись, беспокоили преимущественно в вечернее и ночное время. Пациентка использовала различные отвлекающие процедуры (обертывания, горячие ванны), пытаясь уменьшить чувство зуда.

От использования системных ГКС пациентка категорически отказывалась.

В связи с неэффективностью ранее проводимой терапии и тяжестью ХСК начата анти-IgE-терапия (таргетный генно-инженерный иммунобиологический препарат омализумаб) в стандартной рекомендуемой дозе — 300 мг подкожно 1 раз в 4 нед. Положительная динамика отмечена после первого введения препарата: уменьшилось количество уртикарных высыпаний и интенсивность зуда. Через 3 мес от начала терапии симптомы крапивницы купированы полностью, отменены антигистаминные препараты.

Таким образом, назначение омализумаба пациентке с тяжёлой ХСК в качестве препарата третьей линии терапии показало его высокую эффективность.

Профилактического действия омализумаба в отношении респираторных симптомов не отмечено. Зарегистрировано обострение АР и БА, вызванное началом сезона пыления причинно-значимых аллергенов. Выраженность обострения умерен-

ная. При проведении спирометрии — снижение $ОФВ_1$ до 1,72 л (69% от нормы). Дополнительная терапия на период палинации: назальные ГКС, ингаляции будесонида/формотерола в дозе 160/4,5 мкг по 1 вдоху 2 раза в день и по потребности (3-я ступень терапии, GINA 2019).

Терапия омализумабом продолжалась в первоначально назначенной дозировке (300 мг подкожно 1 раз в 4 нед.) в течение 6 мес. Динамика клинических симптомов ХСК: быстрый ответ на стартовую терапию (сразу после первой инъекции омализумаба); отказ от антигистаминных препаратов через 3 мес терапии. Через 6 мес от начала лечения омализумабом достигнута медикаментозная ремиссия крапивницы, высыпания не беспокоят, при осмотре кожные покровы чистые, $UAS=0$. Однако в связи с имеющейся атопией, высоким уровнем IgE, обострениями БА было принято решение о продолжении терапии. Аллерген специфическая иммунотерапия не рассматривалась, поскольку у пациентки на первый план выходят клинические симптомы респираторной аллергии, а показатели $ОФВ_1$ регистрируются на уровне примерно 70% от должного, поэтому продолжение анти-IgE-терапии является оптимальным вариантом для сохранения контроля над мультиморбидной патологией.

Для выявления общих механизмов развития ХСК и БА необходимы дальнейшие специальные исследования. Их сочетание должно нацеливать врача на персонализированный подход к диагностике и лечению пациентов. Для оптимизации лечения пациентов с полиморбидной патологией необходимо использование рациональных, соответствующих международным рекомендациям схем ведения больных.

Обсуждение

Из представленного клинического случая видно, что вопрос выявления общих механизмов имеющихся заболеваний, преодоления полипрагмазии и назначения адекватной терапии у коморбидных пациентов остаётся актуальным.

По своим демографическим характеристикам больная соответствует типичному пулу пациентов с ХСК, которой страдают 0,1–3% популяции [12], при этом взрослые болеют чаще детей, женщины чаще мужчин [13, 14], бóльшая часть пациентов от 20 до 40 лет [15].

Современный взгляд на крапивницу базируется на понимании её гетерогенности и доказательствах центральной роли тучных клеток кожи в развитии разных форм ХСК. Сигналы, активирующие тучные клетки при ХСК, неопределённые, разнообразные и гетерогенные. Это могут быть иммунные и неиммунные факторы. Активация тучной клетки при ХСК связана с аутоиммунными (от 45 до 80% — аутоаллергия I, IIb типа и др.), аллергическими (5%) и неизвест-

ными (идиопатическими до 15–20%) механизмами [16–18]. Предполагается, что у больных ХСК можно обнаружить IgE более чем к 200 аутоаллергенам.

Несмотря на то, что аллергия/атопия не является основной причиной развития ХСК [19–22], у нашей пациентки уровень общего IgE значительно превышал референсные значения, но корреляции развития симптомов крапивницы с имеющимися у больной АР и БА выявлено не было, а аэроаллергены не провоцировали появления кожных симптомов. Следует отметить, что уровень общего IgE нередко выше у пациентов с ХСК, чем у здоровых [21].

С учётом вышеизложенного, а также результатов анамнеза и объективного обследования диагностический поиск у нашей пациентки был индивидуализирован. Основное лечение при идентифицированном аллергене — его элиминация. Больной было рекомендовано исключить лекарства, провоцирующие ХСК, и ограничить в диете пищевые продукты с перекрёстной реактивностью к пыльцевым аллергенам, что никак не отразилось на течении крапивницы.

У пациентов с длительно сохраняющейся тяжёлой и/или персистирующей ХСК обоснованным становится расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение других триггеров ХСК — аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (гепатит А и В), паразитарные инвазии, бактериальные инфекции (*H. pylori*), неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс, эзофагит, холецистит). Поиск в этом направлении у пациентки не дал результата, исключена индуцированная физическими факторами крапивница.

Вопрос о влиянии эрадикации *H. pylori* у пациентов с ХСК остаётся открытым. В нашем клиническом случае, как и в других наблюдениях [15, 19], до сих пор не подтверждена чёткая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы.

Таким образом, точные триггеры ХСК остались неизвестными, но известно, что ключевую роль в развитии заболевания играют тучные клетки и базофилы, на поверхности которых имеются высокоаффинные рецепторы для IgE, после активации клетки подвергаются дегрануляции, высвобождая гистамин и гепарин, лейкотриены, простагландины и другие медиаторы.

Для предотвращения связывания IgE с клетками, уменьшения площади поверхности связывания IgE-рецепторов, предотвращения IgE-обусловленного высвобождения гистамина и других биологически активных веществ был назначен омализумаб. В мире и в России омализумаб зарегистрирован с 2014 г. для лечения ХСК как препарат с высоким профилем безопасности и эффективности. Метаанализ исследований омализумаба у подростков и взрослых

с ХСК, проведенных в условиях реальной клинической практики [23], подтвердил, что омализумаб является препаратом выбора для лечения ХСК. Как указано в актуальных клинических рекомендациях, длительность терапии должна составлять не менее 6 мес [24–30].

Хороший ответ на стартовую терапию омализумабом со стороны симптомов ХСК не ассоциировался у нашей пациентки с улучшением контроля респираторных проявлений. Возможно, это связано с эндотипическими особенностями АР и БА и различием механизмов их развития с ХСК, другими, пока не установленными факторами, например недостаточной дозой омализумаба для контроля астмы. Доза омализумаба при ХСК не зависит от уровней IgE и массы тела, в то время как для астмы это имеет принципиальное значение.

Таким образом, необходимо детальное изучение сочетания различных патологических процессов у пациентов с хронической крапивницей, таких как атопия, инфекционные и аутоиммунные поражения, для обоснованного обеспечения активной и здоровой жизни пациентам, страдающим мультиморбидностью в течение жизненного цикла.

Заключение

Изучение патогенетических механизмов развития ХСК показало, что ключевыми в патогенезе крапивницы являются тучные клетки. Точные триггеры ХСК не установлены, но известно, что активация тучных клеток при ХСК происходит чаще по следующим двум изученным механизмам: в 45–80% случаев по аутоиммунным (аутоиммунитет I типа, аутоаллергия и аутоиммунитет IIb типа) механизмам; в 15–55% наблюдается идиопатическая крапивница и совсем редко (в 1–5%) — аллергическая (атопическая) ХСК [16–18].

Несмотря на то, что аллергия не рассматривается в качестве основной причины развития ХСК, уровень общего IgE у пациентов с ХСК, как в представленном клиническом случае, оказывается выше, чем у здоровых людей. При неэффективности антигистаминных препаратов патогенетически обоснованной является терапия моноклональными анти-IgE-антителами (омализумабом). Показана эффективность и безопасность терапии ХСК омализумабом в рандомизированных клинических исследованиях и в условиях повседневной клинической практики.

Хороший стартовый ответ у больного ХСК на омализумаб не всегда сопоставим с эффектом моноклональных анти-IgE-антител на симптомы респираторной аллергии, что можно связать с различием механизмов развития сопутствующей патологии (феномен коморбидности/мультиморбидности). Наличие коморбидности/мультиморбидности

требует нестандартных подходов к диагностике, поиску триггеров, механизмам развития и терапевтическим вмешательствам и должно нацеливать врача на персонафицированный подход к диагностике и лечению пациентов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании рукописи.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Н.Г. Астфьева, Е.Н. Удовиченко — концепция и дизайн исследования, написание текста; Е.Н. Удовиченко — сбор и обработка материала; Н.Г. Астфьева — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contribution. N.G. Astfyeva, E.N. Udovichenko — research concept and design, text writing; E.N. Udovichenko — collection and processing of material; N.G. Astfyeva — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., editors. WAO White Book on Allergy. Copyright 2011 World Allergy Organization. Available from: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал. 2014. Т. 29, № 1. С. 7–12.
3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 12. С. 993–996.
4. Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // J Chronic Dis. 1970. Vol. 23, N 7. P. 455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

5. Wedback E.H., Eriksson N.E., Movérare R., Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis // *Rhinology*. 2005. Vol. 43, N 2. P. 86–92.
6. Hellings P.W., Fokkens W.J., Bachert C., et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 9. P. 1297–1305. doi: 10.1111/all.13162
7. Bousquet J., Schunemann H.J., Fonseca J., et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 11. P. 1372–1392. doi: 10.1111/all.12686
8. Vadasz Z., Kessel A., Hershko A.Y., et al. Seasonal exacerbation of asthma is frequently associated with recurrent episodes of acute urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 169, N 4. P. 263–266. doi: 10.1159/000446183
9. Asero R., Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006. Vol. 16, N 1. P. 19–23.
10. Isik A.R., Karakaya G., Celikel S., et al. Association between asthma, rhinitis, and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates // *Int Arch Allergy Immunol*. 2009. Vol. 150, N 3. P. 299–306. doi: 10.1159/000222683
11. Vollono L., Piccolo A., Lanna C., et al. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: data from real-life clinical practice // *Drug Des Devel Ther*. 2019. N 13. P. 3181–3186. doi: 10.2147/DDDT.S214307
12. Greaves M., Sabroe R. PL007 Urticaria and autoimmunity // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 1997. Vol. 9. S2. doi: 10.1016/s0926-9959(97)88838-1
13. Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
14. Kozel M.A., Sabroe R. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options // *Drugs*. 2004. Vol. 64, N 22. P. 2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 7. P. 868–887. doi: 10.1111/all.12313
16. 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*. 2012. Vol. 68, N 1. P. 27–36. doi: 10.1111/all.12056
17. Kolkhir P., Metz M., Altrichter S., Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 10. P. 1440–1460. doi: 10.1111/all.13182
18. Kolkhir P., Church M., Weller K., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know // *Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 6. P. 1772–1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
19. Kaplan A.P., Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria // *Clin Exp Allergy*. 2009. Vol. 39, N 6. P. 777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
20. Altrichter S., Peter H., Pisarevskaja D., et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 4. P. e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
21. Staubach P., Vonend A., Burow G., et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds // *Mycoses*. 2009. Vol. 52, N 4. P. 334–338. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x
22. Metz M., Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 12, N 4. P. 406–411. doi: 10.1097/aci.0b013e328355365a
23. Tharp M.D., Bernstein J.A., Kavati A., et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria // *JAMA Dermatology*. 2019. Vol. 1, N 155. P. 29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
24. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
25. Федеральные клинические рекомендации ФГБУ ГНЦДК. 2017. Режим доступа: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017. Ссылка активна на 03.02.2021.
26. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 3. P. 1059–1061. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
27. Arnau A.M., Santiago V.A., Tomás B.J., et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2019. Vol. 29, N 5. P. 338–348. doi: 10.18176/jiaci.0323
28. Vadasz Z., Tal Y., Rotem M., et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 6. P. 1743–1745. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.035
29. Ren Z., Wedner H.J. Long term efficacy of Omalizumab for patients with refractory chronic urticaria and angioedema // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141, N 2. P. AB52. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.167
30. Asero R., Canonica G.W., Cristaudo A., et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 6. P. 453–459. doi:10.1097/aci.0000000000000404

REFERENCES

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, editors. WAO White Book on Allergy. Copyright 2011 World Allergy Organization. Available from: https://www.world-allergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Shirinsky VS, Shirinsky IV. Comorbid diseases-an actual problem of clinical medicine. *Siberian Medical Journal*. 2014;29(1):7–12. (In Russ).
3. Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium medicum*. 2005;7(12):993–996. (In Russ).
4. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455–468. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8

5. Wedback EH, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) – a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43(2):86–92.
6. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297–1305. doi: 10.1111/all.13162
7. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70(11):1372–1392. doi: 10.1111/all.12686
8. Vadasz Z, Kessel A, Hershko AY, et al. Seasonal exacerbation of asthma is frequently associated with recurrent episodes of acute urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(4):263–266. doi: 10.1159/000446183
9. Asero R, Madonini E. Bronchial hyperresponsiveness is a common feature in patients with chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(1):19–23.
10. Isik AR, Karakaya G, Celikel S, et al. Association between asthma, rhinitis, and NSAID hypersensitivity in chronic urticaria patients and prevalence rates. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;150(3):299–306. doi: 10.1159/000222683
11. Vollono L, Piccolo A, Lanna C, et al. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in “complex” patients: data from real-life clinical practice. *Drug Des Devel Ther*. 2019;6:3181–3186. doi: 10.2147/DDDT.S214307
12. Greaves M, Sabroe R. PL007 Urticaria and autoimmunity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 1997;9:S2. doi:10.1016/s0926-9959(97)88838-1
13. Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with metaanalysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
14. KozelMA, Sabroe R. Chronic urticaria: aetiology, management and current and future treatment options. *Drugs*. 2004;64(22):2515–2536. doi: 10.2165/00003495-200464220-00003
15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–887. doi: 10.1111/all.12313
16. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*. 2012;68(1):27–36. doi: 10.1111/all.12056
17. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017;72(10):1440–1460. doi: 10.1111/all.13182
18. Kolkhir P, Church M, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: What we know and what we do not know. *Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1772–1781.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.050
19. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(6):777–787. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03256.x
20. Altrichter S, Peter H, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6(4):e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794
21. Staubach P, Vonend A, Burow G, et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses*. 2009;52(4):334–338. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01601.x
22. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(4):406–411. doi: 10.1097/aci.0b013e328355365a
23. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria. *JAMA Dermatol*. 2019;1(155):29–38. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3447
24. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
25. Federal clinical guidelines of the Federal State Budgetary Institution GNCDC. (In Russ). Available from: http://www.cniki.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017
26. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1059–1061. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
27. Arnau AM, Santiago VA, Tomás BJ, et al. Therapeutic strategy according to differences in response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(5):338–348. doi: 10.18176/jiaci.0323
28. Vadasz Z, Tal Y, Rotem M, et al. Omalizumab for severe chronic spontaneous urticaria: Real-life experiences of 280 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1743–1745. doi: 10.1016/j.jaip.2017.08.035
29. Ren Z, Wedner HJ. Long term efficacy of Omalizumab for patients with refractory chronic urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141(2):AB52. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.167
30. Asero R, Canonica GW, Cristaudo A, et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: an Italian perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):453–459. doi: 10.1097/aci.0000000000000404

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Астафьева Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 410028, Саратов, ул. Провиантская,
д. 22; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Соавтор:

Удовиченко Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-782x>;
eLibrary SPIN: 3026-5331; e-mail: udokate@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Natalia G. Astafyeva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 22 Proviantskaya str., 410028, Saratov, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>;
eLibrary SPIN: 9941-7013; e-mail: astang@mail.ru

Co-author:

Ekaterina N. Udovichenko, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-782x>;
eLibrary SPIN: 3026-5331; e-mail: udokate@mail.ru