

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

## Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией



Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.В. Данилычева, Е.А. Фролов

Государственный научный центр «Институт иммунологии»  
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Хроническая спонтанная крапивница — распространённое заболевание, которое может ассоциироваться с различными аутоиммунными, инфекционными (вирусными, бактериальными, паразитарными) и неинфекционными воспалительными заболеваниями, а также встречаться в симптомокомплексе других заболеваний, таких как первичные иммунодефициты. В настоящее время накапливаются данные об особенностях течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с первичными иммунодефицитами. Среди первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител в клинической практике особое место занимает общая вариабельная иммунная недостаточность. Для этого заболевания характерны дебют во взрослом возрасте, а также гетерогенность клинических проявлений, в том числе инфекционных и неинфекционных осложнений, которые в совокупности могут послужить фоном для развития хронической спонтанной крапивницы. Заместительная терапия иммуноглобулинами для внутривенного введения является основным методом лечения у таких пациентов, направленным на купирование и профилактику инфекционных осложнений, однако в высоких дозах она может оказывать иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты.

В статье представлены два клинических случая пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и один клинический случай пациентки с гипогаммаглобулинемией, страдающих хронической рецидивирующей крапивницей. Отмечены особенности влияния заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами на течение крапивницы у данных пациентов. В разделе обсуждение представлены данные мировой литературы и предложены ключевые положения для дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** хроническая крапивница; гипогаммаглобулинемия; иммуноглобулины для внутривенного введения

**Для цитирования:** Латышева Т.В., Латышева Е.А., Данилычева И.В., Фролов Е.А. Особенности течения хронической спонтанной крапивницы у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью и гипогаммаглобулинемией // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 4. С. 140–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

## Clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in patients with Common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.V. Danilycheva, E.A. Frolov

National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia,  
Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is a prevalent disease that is associated with various autoimmune, infectious (viral, bacterial, parasitic), and non-infectious inflammatory pathologies, and could occur in the symptom complex of other diseases, such as primary immunodeficiencies. Nowadays, data on the features of chronic spontaneous urticaria in patients with primary immunodeficiencies are accumulating. Common variable immune deficiency takes a special place in clinical practice among primary immunodeficiencies with impaired antibody synthesis and is associated with late-onset in adulthood, as well as the heterogeneity of its clinical manifestations, such as infectious and non-infectious complications, which can serve as a background for chronic urticaria development. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) replacement therapy is the mainstay of treatment and prevention of infec-

tious complications in these patients; however, immunomodulatory and anti-inflammatory effects can occur in high doses.

Herein, presented two clinical cases of patients with common variable immune deficiency and one with hypogammaglobulinemia who suffer from chronic spontaneous urticaria. The peculiarities of IVIg replacement therapy at urticaria were noted in these patients. The discussion presents the review of world literature and proposes key features for further investigations.

**Keywords:** chronic urticaria; hypogammaglobulinemia; immunoglobulins for intravenous administration

**For citation:** Latysheva TV, Latysheva EA, Danilycheva IV, Frolov EA. Clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in patients with Common variable immune deficiency and hypogammaglobulinemia. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(4):140–148. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1488>

Статья поступила 28.09.2021  
Received: 28.09.2021

Принята к печати 19.12.2021  
Accepted: 19.12.2021

Опубликована 22.12.2021  
Published: 22.12.2021

## Актуальность

Хроническая крапивница (ХК) встречается в разных возрастных группах и оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей и является бременем для здравоохранения.

По данным систематического обзора [1], распространённость хронической крапивницы варьирует среди населения в диапазоне от 0,1% в Северной Америке (регион с самой низкой распространённостью заболевания) до 1,4 и 1,5% в местах с наивысшими оценками распространённости — Азия и Латинская Америка соответственно.

Основными клиническими проявлениями ХК являются развитие зудящих волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 нед. и более [2].

Согласно руководствам, составленным ведущими мировыми аллергологическими сообществами (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), принято выделять хроническую спонтанную крапивницу (ХСК) и хроническую индуцируемую крапивницу, которая включает в себя холодовую, холинергическую крапивницу, симптоматический дермографизм и другие формы [3].

В силу своей гетерогенности ХСК представляет большой интерес для изучения, так как может ассоциироваться с различными аутоиммунными, инфекционными (вирусными, бактериальными, паразитарными) и неинфекционными воспалительными заболеваниями, а также встречаться в симптомокомплексе первичных иммунодефицитных состояний (ПИД).

Главная роль в патогенезе крапивницы отводится тучным клеткам и базофилам. Наиболее изученными медиаторами реакции являются гистамин, фактор активации тромбоцитов и цитокины, которые высвобождаются из активированных тучных клеток и базофилов, вызывают расширение и повышение проницаемости мелких кровеносных и лимфатических сосудов дермы, а также воздействуют на периферические сенсорные нейроны, что в совокупности приводит к проникновению плазмы в окружающие ткани и формированию волдыря, ангиоотёка и зуда [4].

На основании клинико-лабораторных данных, накопленных в литературе, в настоящее время принято выделять аутоиммунный I типа (аутоаллергический) и аутоиммунный IIb типа патогенез ХСК. Аутоаллергический тип крапивницы связан с образованием иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) класса E против различных аутоантигенов, таких как тиреоидная пероксидаза, интерлейкин-24 или двухцепочечная ДНК, которые связывают IgE на тучных клетках и базофилах, что приводит к дегрануляции клеток. Аутоиммунный тип IIb характеризуется наличием антител изотипа IgG (против IgE или его высокоаффинного рецептора Fc RI), активирующих тучные клетки и базофилы, в результате чего происходит высвобождение гистамина. В клинической практике механизм аутореактивности подтверждается положительным кожным тестом с аутосывороткой приблизительно у 25% больных с ХСК [5–7]. Дополнительным фактором, приводящим к хроническому течению ХСК, является нарушение внутриклеточных сигнальных путей с преобладанием процессов активации над процессами ингибирования тучных клеток и базофилов [8].

Особые сложности терапии ХСК возникают у пациентов с коморбидными состояниями, которые, с одной стороны, могут усугублять течение крапивницы, с другой — вносить ограничения по возможным терапевтическим подходам к лечению. При этом коррекция сопутствующей патологии может иметь решающее значение в стабилизации течения ХСК.

По данным некоторых исследований, пациенты с ПИД, особенно пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), имеют более высокий риск развития ХСК [9–12].

Первичные иммунодефициты — это гетерогенная группа генетически детерминированных состояний, приводящих к утрате или нарушению функционирования одного или нескольких звеньев иммунной системы. Наиболее частыми проявлениями ПИД являются рецидивирующие инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой и протозойной этиологии), торпидные к стандартным схемам терапии. Среди неинфекционных осложнений

ПИД выделяют аутоиммунные заболевания [13, 14]. В совокупности неконтролируемые инфекции и предрасположенность к аутоиммунным процессам могут послужить фоном для развития ХСК [15–17].

Среди первичных иммунодефицитных состояний в клинической практике ведущую роль занимают ПИД с нарушением синтеза антител, из них около 90% представлены ОВИН — гетерогенным по клиническим фенотипам и основным проявлениям заболеванием, в основе которого лежит нарушение синтеза антител классов IgG, IgA и/или IgM, характеризующимся тяжёлыми (острыми и хроническими), торпидными к стандартным схемам терапии инфекциями, наличием аутоиммунных осложнений и патологической лимфолиферации, а также повышенной предрасположенностью к злокачественным новообразованиям. Частота встречаемости заболевания варьирует от 1:10 000 до 1:100 000 населения. Клинические проявления, как правило, возникают в возрасте 20–40 лет, таким образом, ОВИН является одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм ПИД у взрослых [18].

Учитывая редкость первичных иммунодефицитов, в литературе мало данных о характере течения ХСК и эффективности различных схем терапии. Отсутствуют многоцентровые исследования; имеющиеся данные представляют собой описание клинических случаев.

Так, С. V. Santos и М. Yasoub [19] был описан клинический случай тяжёлого течения ХСК у женщины 64 лет, которой проводилась терапия антигистаминными препаратами, системными глюкокортикостероидами (сГКС) *per os*, дапсоном без существенного эффекта. В поисках причин, обуславливающих тяжёлое течение ХСК, авторы обратили внимание на частые, плохо поддающиеся стандартным схемам терапии инфекции. После выполнения общеклинического обследования был выставлен диагноз ОВИН и инициирована терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). На фоне регулярной заместительной терапии удалось достичь ремиссии ХСК [19].

По данным Р. Comberiat с соавт. [20], терапия ВВИГ не всегда имеет положительное влияние на течение ХСК. Авторами описан клинический случай тяжёлого течения ХСК у пациентки с впервые выявленным ПИД. В анамнезе помимо тяжёлого торпидного течения ХСК также обращали на себя внимание частые инфекции респираторного тракта. Учитывая отсутствие эффекта от стандартных схем терапии, с целью поиска причин, способных обуславливать тяжёлое течение крапивницы, было проведено комплексное обследование, в ходе которого выявлены значительное снижение концентрации IgG и IgM в сыворотке крови и слабый поствакцинальный иммунный ответ. Показатели Т-клеточного звена находились в пределах референсных значений. По-

лученные данные стали основанием для постановки диагноза ОВИН.

Основным методом лечения ОВИН является заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным для внутривенного введения (ВВИГ). Учитывая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект данной группы препаратов [21, 22], их контроль над инфекциями, а также имеющиеся в литературе данные об эффективности ВВИГ в терапии ХСК, авторы возлагали надежды на стабилизацию ХСК на фоне плановой терапии ВВИГ. Однако приём антигистаминных препаратов в увеличенной дозе на фоне ежемесячной терапии ВВИГ в заместительной и иммуномодулирующей дозе (0,8 г/кг массы тела) не позволил стабилизировать течение крапивницы. Ремиссия ХСК была достигнута только через 2 года после инициации терапии омализумабом.

В наше поле зрения попали три пациента с ХСК тяжёлого течения и гипогаммаглобулинемией, у двоих из них в процессе обследования был установлен диагноз ОВИН.

## Описание клинических случаев

### Клинический случай 1

Пациентка С., 65 лет.

*Из анамнеза:* до 34 лет считала себя здоровой. В 34 года (в 1988 г.) выявлена карцинома щитовидной железы, проведены оперативное лечение, химио- и радиотерапия. С 39 лет стала отмечать частые острые респираторные вирусные инфекции (до 6–10 раз в год и более), рецидивирующие синуситы, гнойные бронхиты, торпидные к стандартным схемам антибактериальной терапии, с 41 года — рецидивирующие пневмонии до 2 раз в год.

В ноябре 2010 г. (55 лет) проведено стационарное лечение по поводу диссеминированного туберкулёза лёгких. Назначались рифампицин, изониазид, этамбутол совместно с приёмом преднизолона в дозе 10 мг/сут в течение 2 мес, затем преднизолон был отменён, противотуберкулёзная терапия проводилась в течение 1 года. В межгоспитальном периоде сохранялись рецидивирующие обострения хронического бронхита, синусита и пневмонии.

С июля 2013 г. (58 лет) страдает ХСК тяжёлого течения. Высыпания ежедневные, обильные, с выраженным кожным зудом. Периодически возникали ангиоотёки, в том числе в области головы и шеи. Проведённая терапия (глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты) с кратковременным положительным эффектом.

В 2014 г. (59 лет) пациентка поступила в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» в связи с обострением крапивницы.

*Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.* По результатам ал-

лергологического обследования данных за наличие атопии не выявлено, получен положительный кожный тест с аутосывороткой: уровень общего IgE <5,0 ед/мл (норма 15–130).

При дальнейшем иммунологическом обследовании у пациентки были выявлены гипогаммаглобулинемия (IgG 300 мг/дл, IgA 50 мг/дл), нарушение поствакцинального иммунного ответа, снижение переключённых В-клеток памяти, выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая переменная иммунная недостаточность».

*Лечение.* На момент обследования терапия омализумабом была недоступна. Учитывая нестабильное течение инфекционного процесса, назначение циклоспорина или метотрексата не представлялось возможным, в связи с чем пациентке были назначены сГКС, антигистаминные препараты 2-го поколения в эскалированной дозе (2 таблетки/сут). На фоне проводимой терапии течение крапивницы временно стабилизировалось, однако полной ремиссии достичь не удалось.

После подтверждения диагноза ОВИН без отмены сГКС и антигистаминных препаратов в эскалированной дозе была инициирована пожизненная ежемесячная заместительная терапия ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела с интервалом введения 1 раз в 4 нед.

*Исход и результаты последующего наблюдения.* На фоне добавления ВВИГ после достижения целевых уровней IgG (через 4 мес от начала заместительной терапии) была достигнута стойкая ремиссия крапивницы, которая сохранялась после полной отмены сГКС.

В настоящее время на фоне регулярной заместительной терапии крапивница не беспокоит, рецидивы отмечаются при пропуске планового введения иммуноглобулинов и купируются приёмом антигистаминных препаратов в стандартной дозировке.

## Клинический случай 2

Пациентка А., 58 лет.

Считает себя больной с января 2019 г. (56 лет), когда впервые после употребления в пищу продуктов-гистаминолибераторов развились отёк языка и затруднение дыхания, речи. Самостоятельно принимала антигистаминные препараты (цетиризин/лоратадин, суммарно до 5 таблетки/сут), отёк купирован в течение суток. В дальнейшем отёки мягких тканей лица, кистей, стоп стали возникать без видимых причин с периодичностью 1 раз в 1–2 мес.

В сентябре 2019 г. проводилось аллергологическое обследование, по результатам которого IgE к пищевым аллергенам в крови не выявлено. В октябре 2019 г. находилась на стационарном лечении в ЦКБ РАН. При поступлении развились отёк и гиперемия стенок зева и глотки, стекловидный отёк uvula, генерализованные уртикарные высыпания.

В ходе обследования выявлено повышение уровня С-реактивного белка. Проводилась сГКС и антигистаминная терапия с положительным эффектом. В течение дальнейших 2 мес крапивница и ангиоотёки рецидивировали еженедельно. Назначались H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты 2-го поколения в стандартной дозе, трижды внутримышечно вводился дексаметазон в дозе 4–8 мг. Уртикарные высыпания сохранялись до 2 сут на фоне приёма антигистаминных препаратов в стандартной дозе, отёки, а также высыпания купировались через несколько часов после введения сГКС.

В феврале 2021 г. (58 лет) пациентка госпитализирована в клинику Института иммунологии. При сборе анамнеза стало известно о частых рецидивах хронического бронхита и пневмониях в течение последних 2–3 лет.

*Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.* При обследовании выявлено снижение гамма-фракции белка в периферической крови до 7,1% (норма 11,1–18,8), иммуноглобулина G до 666 мг/дл (норма 900–1800); иммуноглобулины А и М в норме; повышение уровня С-реактивного белка до 11,9 мг/дл (норма <5), положительный кожный тест с аутосывороткой, общий IgE 51 МЕ/мл (норма 15–130).

*Дифференциальный диагноз.* По данным клинической картины, анамнеза и результатов проведённого обследования выставлен диагноз: «Хроническая спонтанная крапивница, ангиоотёки. Гипогаммаглобулинемия неуточнённая». При общеклиническом обследовании причину изолированного снижения IgG выявить не удалось, рекомендовано динамическое наблюдение.

*Лечение.* В отделении проводилась терапия H<sub>1</sub>-антигистаминными препаратами с двукратным увеличением дозы. Учитывая торпидное течение крапивницы, снижение уровня IgG, частые обострения хронического бронхита в анамнезе, к плановой терапии добавлены ВВИГ, которые вводились однократно в суммарной дозе 10 г. Поскольку диагноз ПИД не подтверждён, пациент не мог быть обеспечен препаратами ВВИГ, и доза была выбрана исходя из материальных возможностей пациента.

*Исход и результаты последующего наблюдения.* На фоне проводимой терапии интенсивность уртикарных высыпаний и ангиоотёков уменьшилась, однако полностью достичь контроля над симптомами крапивницы не удалось. В марте 2021 г. на фоне стресса (связанного с переездом) крапивница вновь приобрела рецидивирующее течение, обострения купировались введением дексаметазона. Начат курс иммунобиологической терапии омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед., на фоне которого в течение 4 мес сохраняется стойкая ремиссия крапивницы. Планируется контрольное иммунологическое обследование.

### Клинический случай 3

Пациент Г., 16 лет.

*Анамнез заболевания:* в раннем возрасте рос и развивался согласно возрастным нормам. С 4 лет стали отмечаться ежемесячные острые респираторные вирусные инфекции, трахеобронхиты 2 раза в год, пневмонии 1 раз в год. При каждом обострении назначались системные антибактериальные препараты. В 5 лет проходил обследование в клинко-диагностическом центре г. Самары, впервые выявлен низкий уровень IgA.

В возрасте 8 лет стационарное лечение в ДГКБ № 1 г. Самары с диагнозом «Сепсис. Первичный иммунодефицит: селективный дефицит IgA». При обследовании выявлены гепатоспленомегалия, тромбоцитопения (до 44 тыс. кл/мкл), повышение аланинаминотрансферазы до 313 ЕД/л (норма <45), аспартатаминотрансферазы до 863 ЕД/л (норма <40) при поступлении. Проводились костномозговая пункция с целью исключения гемобластозов, диагностическая лапароскопия для оценки изменений и нарушений функции печени. Диагноз до конца не верифицирован, биопсия печени не проводилась из-за угрозы кровотечения. Состояние стабилизировано на фоне усиленной антибактериальной, гепатопротекторной терапии, дополнительного введения альбумина и ВВИГ, уровень тромбоцитов и печёночных трансаминаз нормализовался.

Период с 8 до 14 лет был относительно благополучным. С 9 лет наблюдался у аллерголога-иммунолога по месту жительства с диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма. Аллергический риноконъюнктивит, сенсibilизация к пыльцевым и эпидермальным аллергенам». Кожные тесты не проводились. При исследовании антиген-специфических IgE в крови (тест-система неизвестна) сенсibilизации к основным ингаляционным аллергенам не выявлено. В настоящее время данных за наличие аллергического риноконъюнктивита нет; бронхиальная астма расценивается как неаллергическая. Уровень общего IgE 6 МЕ/мл (норма 15–130).

В августе 2018 г. (14 лет) на фоне удовлетворительного общего самочувствия и без чётких провоцирующих факторов впервые развилась крапивница. В связи с недостаточным эффектом от приёма антигистаминных препаратов 2-го поколения в стандартной дозе пациент неоднократно находился на стационарном лечении по месту жительства, где проводились короткие курсы сГКС-терапии с временным положительным эффектом. Учитывая длительное (более 6 нед.) течение заболевания, выставлен диагноз ХСК.

В январе 2019 г. (15 лет) к явлениям крапивницы присоединился эссенциальный тремор рук. В апреле-мае 2019 г. на фоне внутривенного введения преднизолона отмечалось торпидное волнообразное течение крапивницы. В связи с невозможностью достижения контроля крапивницы без использования

сГКС пациент переведён на пероральный приём преднизолона (до 65 мг/сут). На этом фоне развился синдром Иценко–Кушинга, присоединились боли в суставах кистей рук, стоп (отёчных и горячих на ощупь), пациент с трудом совершал сгибательные движения. Преднизолон был постепенно отменён. Впервые был отмечен необычный характер высыпаний: в стадии регрессии элементы приобретали синюшный оттенок.

В июле 2019 г. после полной отмены сГКС инициирована терапия омализумабом в дозе 300 мг 1 раз в 4 нед. в течение 3 мес с неоднозначным эффектом. Отмечалась стойкая ремиссия крапивницы вместе с ухудшением общего самочувствия: головной болью, слабостью, потливостью, повышением артериального давления, усилением болей в суставах конечностей, развитием эпизодов носовых кровотечений, в связи с чем в октябре 2019 г. омализумаб был отменён и назначен приём антигистаминных препаратов в стандартной дозировке. При попытках повторного введения омализумаба вышеуказанные жалобы, со слов матери, появлялись вновь. После отмены препарата болевой синдром и носовые кровотечения перестали беспокоить, ремиссия крапивницы сохранялась в течение 4 мес.

В октябре 2019 г. наблюдалось обострение бронхиальной астмы (ранее на фоне проведения сГКС-терапии, иммунобиологической терапии омализумабом бронхиальная астма контролировалась), подобрана базисная терапия (вилантерол + флутиказона фуоат по 1 ингаляции/сут).

С февраля 2020 г. (15 лет) — очередное обострение крапивницы, в связи с чем был направлен в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» для определения дальнейшей тактики лечения.

*Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования.* Кожные скарификационные тесты с ингаляционными аллергенами отрицательные, получен положительный кожный тест с аутосывороткой. На основании клинко-анамнестических данных, а также результатов иммунологического обследования (IgG 387 мг/дл, IgM 24 мг/дл, IgA <6 мг/дл, снижение уровня переключённых В-клеток памяти) выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность».

*Лечение.* В отделении проводилась сГКС-терапия, приём антигистаминных препаратов 2-го поколения в двукратной дозе с положительным эффектом. Иницирована ежемесячная заместительная терапия ВВИГ в дозе 35 г (0,4 г/кг) 1 раз в 4 нед. На фоне терапии была достигнута ремиссия ХСК с отменой сГКС.

В межгоспитальном периоде отмечалось стабильное состояние с появлением небольшого количества уртикарных элементов. На следующие сутки после планового введения ВВИГ возникли ломота, боль

в суставах кистей и стоп, местное повышение температуры кожных покровов.

В сентябре 2020 г. пациент повторно поступил в ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». С учётом выраженного суставного синдрома к плановой терапии добавлены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной дозировке. Несмотря на то, что НПВП часто ухудшают течение крапивницы (являются одним из основных триггерных факторов), добавление НПВП к плановому введению ВВИГ привело к полному контролю над симптомами ХСК.

*Дифференциальный диагноз.* С целью дифференциальной диагностики проведена биопсия уртикарного элемента: по её результатам нельзя исключить уртикарный васкулит. Пациент консультирован ревматологом в ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва): чётких данных за наличие аутоиммунного заболевания не выявлено.

*Исход и результаты последующего наблюдения.* В межгоспитальном периоде пациент самостоятельно отменил приём НПВП, после чего вновь стали отмечаться рецидивы крапивницы, менее интенсивные, которые случались в дни планового введения ВВИГ.

Начиная с февраля 2021 г. (16 лет) крапивница стала проявляться ежедневно: за месяц отмечено 3 эпизода ангиоотёка верхней губы. Участились носовые кровотечения (до 2 раз/нед.). Пациент принимал антигистаминные препараты 2-го поколения в четырёхкратной дозе без видимого улучшения.

В период госпитализации (март-апрель 2021 г.) на фоне регулярной терапии ВВИГ повторно инициирована терапия НПВП (нимесулид 200 мг/сут), однако стабильного течения крапивницы без использования сГКС в настоящее время достичь не удалось. С учётом того, что клинические проявления крапивницы сопровождаются развитием суставного синдрома и эпизодами субфебрильной температуры тела, проводилась дифференциальная диагностика с целью исключения аутовоспалительного заболевания. Пациент повторно консультирован ревматологом, на момент осмотра данных за аутовоспалительное заболевание не получено. Молекулярно-генетическое исследование (полное секвенирование экзона) находится в работе.

Достоверно оценить характер реакции на омализумаб в настоящее время не представляется возможным, так как мы можем руководствоваться данными, представленными исключительно со слов пациента. Вероятнее всего, описанные симптомы могут быть проявлением сопутствующей патологии. Учитывая хороший терапевтический эффект омализумаба в анамнезе, планируется оценить состояние пациента на фоне анти-IgE-терапии в условиях стационарного наблюдения.

## Обсуждение

Одними из первых в мировой литературе к вопросу о лечении и проявлениях хронической крапивницы у пациентов с ОВИН подошли А. Altschul и С. Cunningham-Rundles в 2002 г. [23]. В своём докладе, основанном на большой выборке пациентов с ОВИН ( $n=256$ ), авторами было представлено 6 клинических случаев ХСК у пациентов с ОВИН. У каждого из этих пациентов отмечалось значительное снижение уровней IgG и IgA в сыворотке крови. На фоне проведения ежемесячной заместительной терапии ВВИГ у 4 из 6 пациентов сохранялась полная ремиссия крапивницы. На основании полученных клиничко-лабораторных данных, а также более ранних исследований авторы предположили, что эффективность терапии ВВИГ и в отношении крапивницы может быть связана с противовоспалительным действием данных препаратов, в особенности у пациентов с аутоиммунными проявлениями и наличием аутоантител к альфа-цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcεRIα). Явления хронической крапивницы у данных пациентов рассматривались в симптомокомплексе ОВИН [23].

А.Ф. Smith с соавт. [24] в 2008 г. описали клинический случай 15-летнего мальчика с длительным (более 4 мес) течением ХСК, торпидной к терапии антигистаминными препаратами, на фоне рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, отитов. В образце биопсии кожного элемента была выявлена поверхностная периваскулярная, лимфоцитарная, нейтрофильная и эозинофильная инфильтрация с большим количеством полиморфноядерных клеток. В составе терапии использовался колхицин, дапсон без видимого эффекта. Течение крапивницы удалось стабилизировать лишь на фоне приёма сГКС в высоких дозах, при которых у пациента стали отмечаться головные боли, лихорадка, светобоязнь, боль в горле, ухе и боли животе. В дальнейшем у ребёнка было выявлено снижение уровня IgG до 225 мг/дл (норма 596–1584) и IgA до 38 мг/дл (норма 71–350), выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит: общая вариабельная иммунная недостаточность». Спустя 3 мес от начала ежемесячной заместительной терапии ВВИГ была отмечена стойкая ремиссия крапивницы; купированы симптомы лихорадки, головной боли, недомогания, болей в ушах и в горле. На основании общего положительного действия авторы сделали вывод об эффективности терапии препаратами ВВИГ в отношении ХСК [24].

В исследовании В. Frossi и соавт. [25], опубликованном в 2018 г., приняли участие три пациента с ОВИН и ХСК, торпидной к терапии антигистаминными препаратами. У одного из пациентов был выявлен положительный кожный тест с ауто-сывороткой. На фоне проведения ежемесячной

заместительной терапии ВВИГ и введения омализумаба в дозе 300 мг каждые 4 нед. у пациента с наличием аутореактивности была достигнута стойкая ремиссия крапивницы, в то время как у двух других сохранялись рецидивы крапивницы в период инфекционных проявлений.

В настоящее время продолжают накапливаться данные о течении ХСК у пациентов с гипогаммаглобулинемией. В популяции наблюдаемых нами пациентов с тяжёлым течением ХСК были выявлены 3 пациента с нарушением антителопродукции, двоим из которых был выставлен диагноз ОВИН. Терапия ВВИГ была добавлена в комплекс лечения, на фоне чего у одного пациента была достигнута полная ремиссия ХСК, у второго отмечался временный эффект, у третьего достичь ремиссии не удалось. Необходимо отметить, что пациентка с частичным эффектом на введение ВВИГ (клинический случай № 2) получала данную терапию однократно, в неполной терапевтической дозе, что не позволяет однозначно оценить эффект лечения.

Наши наблюдения позволяют сделать вывод о том, что тяжёлое течение ХСК в сочетании с рецидивирующими торпидными к стандартным схемам терапии инфекциями, может быть симптомом ПИД. Своевременная постановка диагноза ПИД кардинальным образом меняет подходы к терапии, а инициация ВВИГ для таких пациентов является жизненно необходимой и позволяет предотвратить у них развитие потенциально жизнеугрожающих инфекций и преждевременной гибели и инвалидизации. Кроме того, обладая противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, ВВИГ в ряде случаев могут оказать положительное влияние на течение ХСК. Механизм реализации иммуномодулирующего ответа основан на способности иммуноглобулина G связываться с микробными антигенами, ускоряя их выведение и уменьшая количество циркулирующих иммунных комплексов, а также неспецифически ингибировать Fc-рецепторы на поверхности фагоцитов, изменяя ход иммунной реакции в сторону супрессии [26–28].

## Заключение

Несмотря на то, что ВВИГ не входят в алгоритм терапии ХСК, благодаря их использованию иногда удается достичь стойкой ремиссии заболевания. В ряде случаев течение ХСК следует рассматривать в симптомокомплексе первичного иммунодефицитного состояния. Заместительная терапия препаратами ВВИГ позволяет стабилизировать течение крапивницы у пациентов с гипогаммаглобулинемией и ОВИН. Механизмы влияния ВВИГ на течение крапивницы у пациентов с ПИД до конца не изучены. Эффект в среднетерапевтических дозах (0,4–0,6 г/кг) может быть обусловлен как следствием контроля над очагами хронической инфекции,

так и наличием антиидиотипических антител. Терапия ВВИГ в высоких дозах (1,0–2,0 г/кг массы тела) оказывает эффект за счёт иммуномодулирующего действия у пациентов с аутоиммунными механизмами развития ХСК, подавляя аутоагрессию, однако в связи с малой выборкой требуются дальнейшие исследования.

## Дополнительная информация

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

**Funding source.** This article 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.** Т.В. Латышева — курация пациентов, обзор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; Е.А. Латышева, И.В. Данилычева — курация, лечение и отбор пациентов, обзор и анализ литературных источников, подготовка и редактирование текста статьи; Е.А. Фролов — обзор литературных источников, сбор и анализ литературных данных, написание текста и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution.** T.V. Latysheva — curation, literature review, analysis of literary sources, editing the text of articles; E.A. Latysheva, I.V. Danilycheva — supervision, treatment and selection of patients, literature review, analysis of literary sources, preparation and editing of the text of articles; E.A. Frolov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing text and editing articles. All authors made a substantial contributions to the development of the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, the conduct of research, drafting and revising the work, final approval of the version to be published, read and approved the final version before publication, and agree to be responsible for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты добровольно подписали информационное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в Российском аллергологическом журнале.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Fricke J., Ávila G., Keller T., et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
- Данилычева И.В., Ильина Н.И., Лусс Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 1. С. 38–46.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/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
- Микрюкова Н.В., Калинина Н.М. Иммунопатогенез хронической крапивницы у взрослых (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020. № 3. С. 77–85.
- Данилычева И.В. Аутоиммунная крапивница // *Доктор. Ру*. 2010. № 2. С. 41–44.
- Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria // *Allergy*. 2009. Vol. 64, N 9. P. 1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
- Altrichter S., Peter H.J., 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
- Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. 2019. N 10. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
- Abolhassani H., Amirkashani D., Parvaneh N., et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013. Vol. 23, N 5. P. 323–329.
- Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency // *J Clin Immunol*. 2008. Vol. 28, Suppl 1. P. 42–45. doi: 10.1007/s10875-008-9182-7
- Azizi G., Tavakol M., Rafiemanesh H., et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies // *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13, N 11. P. 1099–1106. doi: 10.1080/1744666X.2017.1384312
- Xiao X., Miao Q., Chang C., et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth // *Autoimmun Rev*. 2014. Vol. 13, N 8. P. 858–864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification // *J Clin Immunol*. 2020. Vol. 40. P. 66–81. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
- Кондратенко И.В., Бологов А.А. Первичные иммунодефициты: учебное пособие. Москва: ИндексМед Медиа, 2020. 791 с.
- Hide M., Francis D.M., Grattan C., et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria // *N Engl J Med*. 1993. Vol. 328, N 22. P. 1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
- Greaves M. Chronic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105, N 4. P. 664–672. doi: 10.1067/mai.2000.105706
- Kolkhir P., Borzova E., Grattan C., et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review // *Autoimmun Rev*. 2017. Vol. 16, N 12. P. 1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
- Латышева Е.А. Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности диагностики и лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 48 с.
- Santos C.V., Yacoub M. Chronic urticaria and common variable immunodeficiency (CVID): an association to remember // *BMJ Case Rep*. 2021. Vol. 14, N 2. P. e239733. doi: 10.1136/bcr-2020-239733
- Comberiati P., Costagliola G., Carli N., et al. Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // *Science*. 2001. Vol. 291, N 5503. P. 484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
- Nimmerjahn F., Ravetch J.V. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox // *J Exp Med*. 2007. Vol. 204, N 1. P. 11–15. doi: 10.1084/jem.20061788
- Altschul A., Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 110, N 4. P. 664–665. doi: 10.1067/mai.2002.127002
- Smith A.A., Humphrey J., McAuley J.B., et al. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria // *J Am Acad Dermatol*. 2008. Vol. 59, N 2, Suppl 1. P. S40–S41. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.011
- Frossi B., De Carli R., De Carli M. Chronic spontaneous urticaria in patients with common variable immunodeficiency // *EMJ*. 2018. Vol. 3, N 4. P. 95–102.
- Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. Применение внутривенного иммуноглобулина человека (иммуновенина) в клинической практике. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2017. 7 с.
- Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor // *Science*. 2001. Vol. 291, N 5503. P. 484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
- Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 11. P. 1099–1101. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00829.x

#### REFERENCES

- Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy*. 2020;75(2):423–432. doi: 10.1111/all.14037
- Danilycheva IV, Ilyina NI, Luss LV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of urticaria. *Russian Allergol J*. 2016;(1):38–46. (In Russ).
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
- Mikryukova NV, Kalinina NM. Immunopathogenesis of chronic urticaria in adults (scientific review). *Preventive Clin Med*. 2020;(3):77–85. (In Russ).
- Danilycheva IV. Autoimmune urticaria. *Doctor. Ru*. 2010;(2):41–44. (In Russ).
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum

- skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64(9):1256–1268. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x
7. Altrichter S, Peter HJ, 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
  8. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2019;10:627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
  9. Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, et al. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):323–329.
  10. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):42–45. doi: 10.1007/s10875-008-9182-7
  11. Azizi G, Tavakol M, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in a cohort of 471 patients with primary antibody deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(11):1099–1106. doi: 10.1080/1744666X.2017.1384312
  12. Xiao X, Miao Q, Chang C, et al. Common variable immunodeficiency and autoimmunity — an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):858–864. doi: 10.1016/j.autrev.2014.04.006
  13. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol*. 2020;40:66–81. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
  14. Kondratenko IV, Bologov AA. Primary immunodeficiency: textbook. Moscow: Media Index; 2020. 791 p. (In Russ).
  15. Hide M, Francis DM, Grattan C, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med*. 1993;328(22):1599–1604. doi: 10.1056/NEJM199306033282204
  16. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(4):664–672. doi: 10.1067/mai.2000.105706
  17. Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003
  18. Latysheva EA. Primary immunodeficiency in adults: features of diagnosis and treatment [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 48 p. (In Russ).
  19. Santos CV, Yacoub M. Chronic urticaria and common variable immunodeficiency (CVID): an association to remember *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e239733. doi: 10.1136/bcr-2020-239733
  20. Comberiati P, Costagliola G, Carli N, et al. G Refractory chronic spontaneous urticaria treated with omalizumab in an adolescent with common variable immunodeficiency. *Front Immunol*. 2019;10:1700. doi: 10.3389/fimmu.2019.01700
  21. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
  22. Nimmerjahn F, Ravetch JV. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med*. 2007;204(1):11–15. doi: 10.1084/jem.20061788
  23. Altschul A, Cunningham-Rundles C. Chronic urticaria and angioedema as the first presentations of common variable immunodeficiency *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(4):664–665 doi: 10.1067/mai.2002.127002
  24. Smith AA, Humphrey J, McAuley JB, et al. Common variable immunodeficiency presenting as chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2 Suppl 1):S40–S41. doi: 10.1016/j.jaad.2007.09.011
  25. Frossi B, De Carli R, De Carli M. Chronic spontaneous urticaria in patients with common variable immunodeficiency. *EMJ*. 2018;3(4):95–102.
  26. Chechetkin AV, Bessmeltsev SS, Romanenko NA. The use of intravenous human immunoglobulin (immunovenin) in clinical practice. Methodological recommendations. Saint Petersburg; 2017. 7 p. (In Russ).
  27. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001;291(5503):484–486. doi: 10.1126/science.291.5503.484
  28. Asero R. Are IVIG for chronic unremitting urticaria effective? *Allergy*. 2000;55(11):1099–1101. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00829.x

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Фролов Евгений Александрович;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062;

e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Соавторы:

**Латышева Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;

eLibrary SPIN: 8929-7644;

e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

**Латышева Елена Александровна**, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973;

e-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

**Данилычева Инна Владимировна**, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948;

e-mail: ivdanylicheva@mail.ru

**AUTHORS' INFO**

Corresponding author:

**Evgeny A. Frolov**, MD;

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0800-5960>;

eLibrary SPIN: 5963-4062;

e-mail: frolovevgeny@rambler.ru

Co-authors:

**Tatiana V. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;

eLibrary SPIN: 8929-7644;

e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;

eLibrary SPIN: 2063-7973;

e-mail: ea.latysheva@nrcii.ru

**Inna V. Danilycheva**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;

eLibrary SPIN: 4547-3948;

e-mail: ivdanylicheva@mail.ru