

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и перспективы применения новых лекарственных препаратов

Е.С. Феденко¹, О.Г. Елисютина^{1, 2}, Н.И. Ильина¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Хроническая спонтанная крапивница — достаточно распространённое заболевание с непредсказуемым течением, обременяющими симптомами и значительным негативным влиянием на качество жизни пациентов. Несмотря на установленный ступенчатый подход лечения антигистаминными препаратами в стандартных и повышенных дозировках и анти-IgE, у ряда пациентов сохраняется неудовлетворительный контроль симптомов крапивницы с необходимостью разработки препаратов, таргетно воздействующих на новые терапевтические мишени. Мастоциты (тучные клетки), базофилы и В-клетки — ключевые элементы, задействованные в патогенезе крапивницы: регуляция процессов активации, дифференциации, пролиферации, секреции цитокинов и дегрануляции во всех трёх типах клеток осуществляется через сигнальную передачу с участием тирозинкиназы Брутона. Подавление её активности рассматривается в качестве новой терапевтической стратегии хронической спонтанной крапивницы.

В обзоре представлен современный взгляд на патогенез хронической спонтанной крапивницы, роль тирозинкиназы Брутона, историю медицинского применения ингибиторов тирозинкиназы Брутона, в том числе приведены клинические данные по применению новых ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, не достигших достаточного контроля при лечении антигистаминными препаратами.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница; тирозинкиназа Брутона; тучные клетки; мастоциты; базофилы; В-клетки; FcεRI рецептор; BCR рецептор; ингибитор тирозинкиназы Брутона; ремибрутиниб.

Как цитировать:

Феденко Е.С., Елисютина О.Г., Ильина Н.И. Роль тирозинкиназы Брутона в патогенезе хронической спонтанной крапивницы и перспективы применения новых лекарственных препаратов // *Российский аллергологический журнал*. 2024. Т. 21, № 2. С. 265–282. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

The role of Bruton's tyrosine kinase in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria and the prospects for the use of new treatment

Elena S. Fedenko¹, Olga G. Elisyutina^{1,2}, Natalia I. Ilina¹

¹ National Research Center--Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic spontaneous urticaria is a fairly common disease with an unpredictable course, burdensome symptoms and a significant negative impact on patients' quality of life. Despite the established stepwise approach to treatment with antihistamines in standard and increased dosages, anti-IgE therapy, there remains a portion of patients with unsatisfactory control of urticaria symptoms, with the need to develop drugs that target new therapeutic targets. Mast cells, basophils and B cells are key cells involved in the pathogenesis of urticaria; activation, differentiation, proliferation, cytokine secretion and degranulation in all three types of cells is regulated via Bruton's tyrosine kinase signalling pathway through FcεRI and BCR receptors respectively. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase is being developed as a new therapeutic strategy for chronic spontaneous urticaria.

Here we present overview of the current understanding of chronic spontaneous urticaria's pathogenesis, the role of Bruton's tyrosine kinase, the history of medical use of Bruton's tyrosine kinase inhibitors, as well as clinical data on the use of new Bruton's tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic spontaneous urticaria who have not achieved adequate disease control with antihistamines.

Keywords: chronic spontaneous urticaria; Bruton's tyrosine kinase; mast cells; basophils; B cells; FcεRI receptor; BCR receptor; Bruton's tyrosine kinase inhibitor; remibrutinib.

To cite this article:

Fedenko ES, Elisyutina OG, Ilina NI. The role of Bruton's tyrosine kinase in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria and the prospects for the use of new treatment. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):265–282. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16941>

Received: 23.04.2024

Accepted: 06.05.2024

Published online: 20.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — распространённое заболевание, определяемое как появление на коже волдырей и/или ангиоотёков в период от 6 недель и более вследствие известных и неизвестных причин. К известным причинам относятся аутоиммунные реакции I и IIb типа с участием IgE и IgG аутоантител, активирующих тучные клетки [1]. Волдыри сопровождаются интенсивным зудом, выраженность симптомов может усиливаться на фоне инфекций или стресса, но в большинстве случаев их появление не зависит от внешних причин [1]. У значительной части пациентов заболевание носит затяжной характер в течение многих лет [2–4]. У 1 из 5 пациентов рецидивирующие эпизоды крапивницы часто сменяются периодами ремиссий [3, 4]. Непредсказуемость течения, тяжесть симптомов ХСК и ассоциированные коморбидные заболевания оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациентов [2, 5].

Современные лекарственные препараты для лечения ХСК могут частично контролировать симптомы заболевания, однако не обладают болезньюмодифицирующими характеристиками. Терапия первой линии — неседативные H₁-антигистаминные препараты, которые связывают и стабилизируют в неактивной конформации гистаминовые H₁-рецепторы [1]. Однако гистамин — это лишь один из множества воспалительных медиаторов, принимающих участие в патогенезе ХСК; примерно в 61% случаев симптомы заболевания рефрактерны к антигистаминным препаратам в стандартных дозировках. Повышение дозы — вторая линия терапии — может привести к успеху лишь у части пациентов [6, 7], остальные нуждаются в более эффективном лечении. В качестве третьей линии терапии ХСК в течение 10 лет используется биологический препарат омализумаб, который представляет собой гуманизованное моноклональное IgG антитело, связывающее IgE¹.

Применение омализумаба у пациентов, рефрактерных к лечению антигистаминными препаратами в повышенных дозировках, основано на свойстве препарата блокировать взаимодействие иммуноглобулина E (immunoglobulin E, IgE) с высокоаффинным Fc-рецептором IgE (high-affinity IgE receptor, FcεRI) на мембране базофилов и тучных клеток, уменьшать экспрессию FcεRI на базофилах и, в конечном итоге, подавлять IgE-опосредованное воспаление, что сопровождается уменьшением в крови и тканях уровней эозинофилов и провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (interleikin, IL) 4, 5 и 13². Включение препарата в терапевтический алгоритм ХСК позволило существенно улучшить результаты лечения, тем не менее по-прежнему отмечаются случаи неудовлетворительного

ответа. Так, в двухлетнем наблюдательном исследовании AWARE среди пациентов с ХСК, рефрактерных к стандартной дозе антигистаминных препаратов, в 29% случаев не удалось добиться хорошего контроля над заболеванием, несмотря на ступенчатую терапию, включающую применение омализумаба [8]. Таким образом, сохраняется потребность в более глубоком изучении патогенеза ХСК, поиске новых терапевтических мишеней и разработке новых терапевтических опций.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

Тучные клетки (мастоциты) — клетки, играющие ключевую роль в патогенезе ХСК; их активация обусловлена развитием аутоиммунного и аутоаллергического типа аутореактивности с участием IgG и IgE аутоантител соответственно [9, 10]. Активация тучных клеток кожи при ХСК приводит к высвобождению провоспалительных медиаторов, что проявляется развитием зудящих волдырей и ангиоотёков [11]. Тучные клетки кожи экспрессируют большое количество активирующих рецепторов (рис. 1), включая FcεRI, MRGPRX2 (mas-related G protein-coupled receptor-X2), PAR1, PAR2, KIT (рецепторная тирозинкиназа), рецептор 1 к компоненту комплемента 5a (C5AR1) и другие [12], а также рецептор Siglec 8, который является ингибирующим [11]. Разнообразие рецепторов и соответствующих лигандов тучных клеток определяет их уникальную восприимчивость к изменениям в их окружении [13].

Описаны два отдельных иммунологических механизма активации тучных клеток при ХСК [11, 14, 15]. Оба механизма предусматривают перекрёстную сшивку рецептора FcεRI [9] (рис. 2). В случае аутоаллергического или аутоиммунного ответа I типа тучные клетки активируются вследствие формирования комплекса аутоаллерген–IgE антитело [9]. К основным аутоаллергенам относятся IL-24 [16], тканевой фактор (тромбопластин, CD142) [17], тканевая трансглутаминаза 2 (tTG2) [18], тиреоглобулин (TG) [17] и тиреоидная пероксидаза (TPO) [19]. В свою очередь FcεRI может также играть роль аутоаллергена, что доказывается повышением уровня анти-FcεRI IgE у пациентов с ХСК [14]. Формирующиеся комплексы IgE антитело–аутоаллерген связывают, перекрёстно сшивают и активируют FcεRI, что приводит к активации и дегрануляции тучных клеток [11]. Высвобождение аларминов (в том числе стромального тимического лимфопоэтина, IL-33 и IL-25) эпителиальными клетками приводит к сшиванию комплексов IgE–FcεRI аутоаллергенами и последующей

¹ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fabf22d0-ceee-4591-9780-3a3e3a974efa.

² ANNEX I. Summary of product characteristics [Интернет]. Режим доступа: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf.

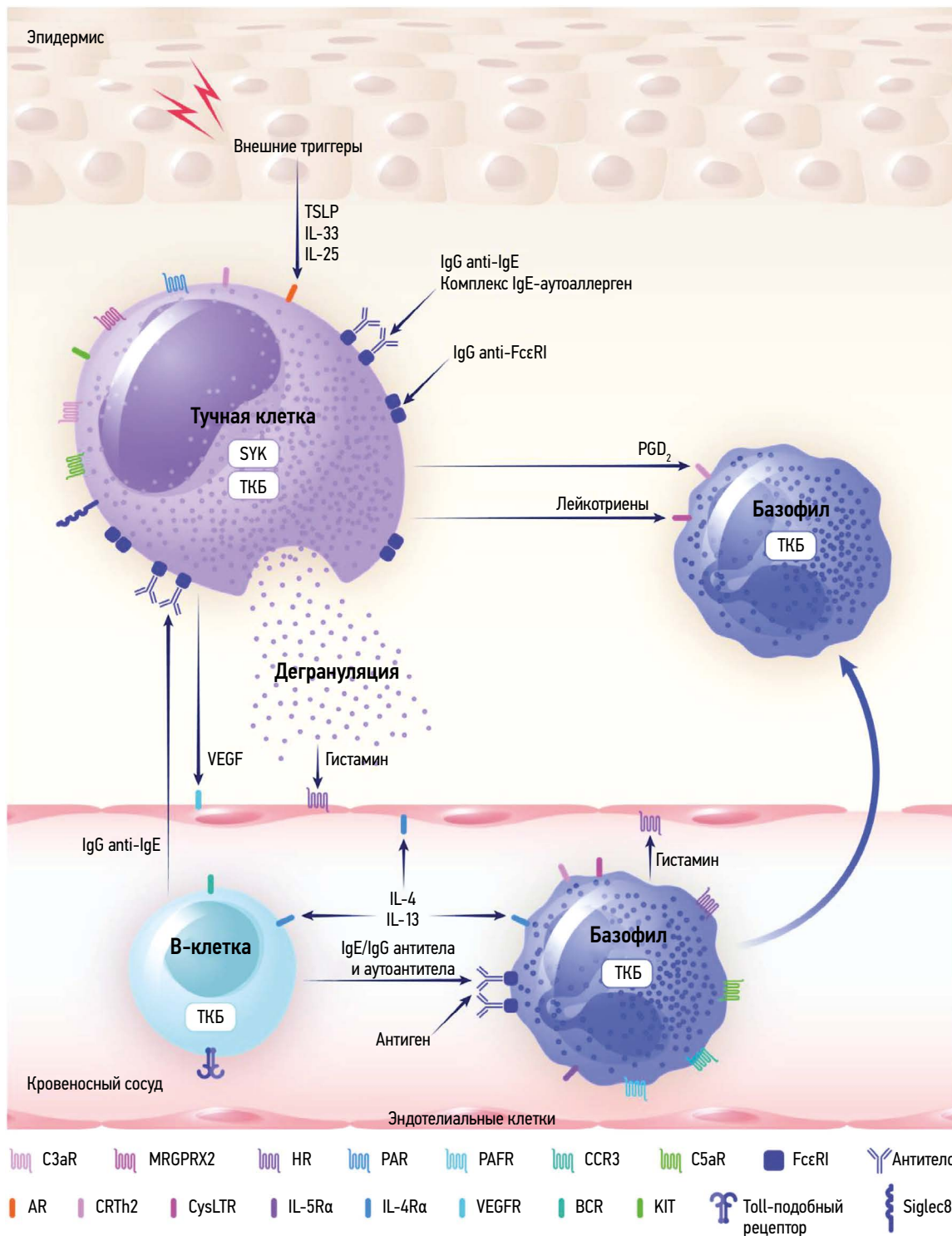


Рис. 1. Клетки и их рецепторы, вовлечённые в патогенез хронической спонтанной крапивницы ([11], адапт. [85]). AR — рецепторы алармина; C3aR — рецептор к компоненту комплемента C3a; C5aR — рецептор к компоненту комплемента C5a; CCR3 — рецептор хемокина; CRTh2 — рецептор хемоаттрактанта, гомологичная молекула, экспрессированная на Th2-клетках; CysLTR — рецептор 1 цистеинила лейкотриена; HR — гистаминовый рецептор; MRGPRX2 — связанный с G-белком рецептор X2; PAFR — рецептор фактора активации тромбоцитов; PGD₂ — простагландин D2; Siglec 8 — Ig-подобный лектин 8, связывающий сиаловую кислоту; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; VEGFR — рецептор фактора роста эндотелия сосудов.

Fig. 1. Cells and cell receptors involved in chronic spontaneous urticaria pathogenesis ([11], adapted [85]). AR — alarmin receptor; C3aR — complement 3a receptor; C5aR — complement 5a receptor; CCR3 — C-C motif chemokine receptor 3; CRTh2 — chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CysLTR — cysteinyl leukotriene receptor 1; HR — histamine receptor; MRGPRX2 — mas-related G protein-coupled receptor X2; PAFR — platelet-activating factor receptor; PGD₂ — prostaglandin D2; Siglec 8 — sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8; TSLP — thymic stromal lymphopoietin; VEGF — vascular endothelial growth factor; VEGFR — vascular endothelial growth factor receptor.

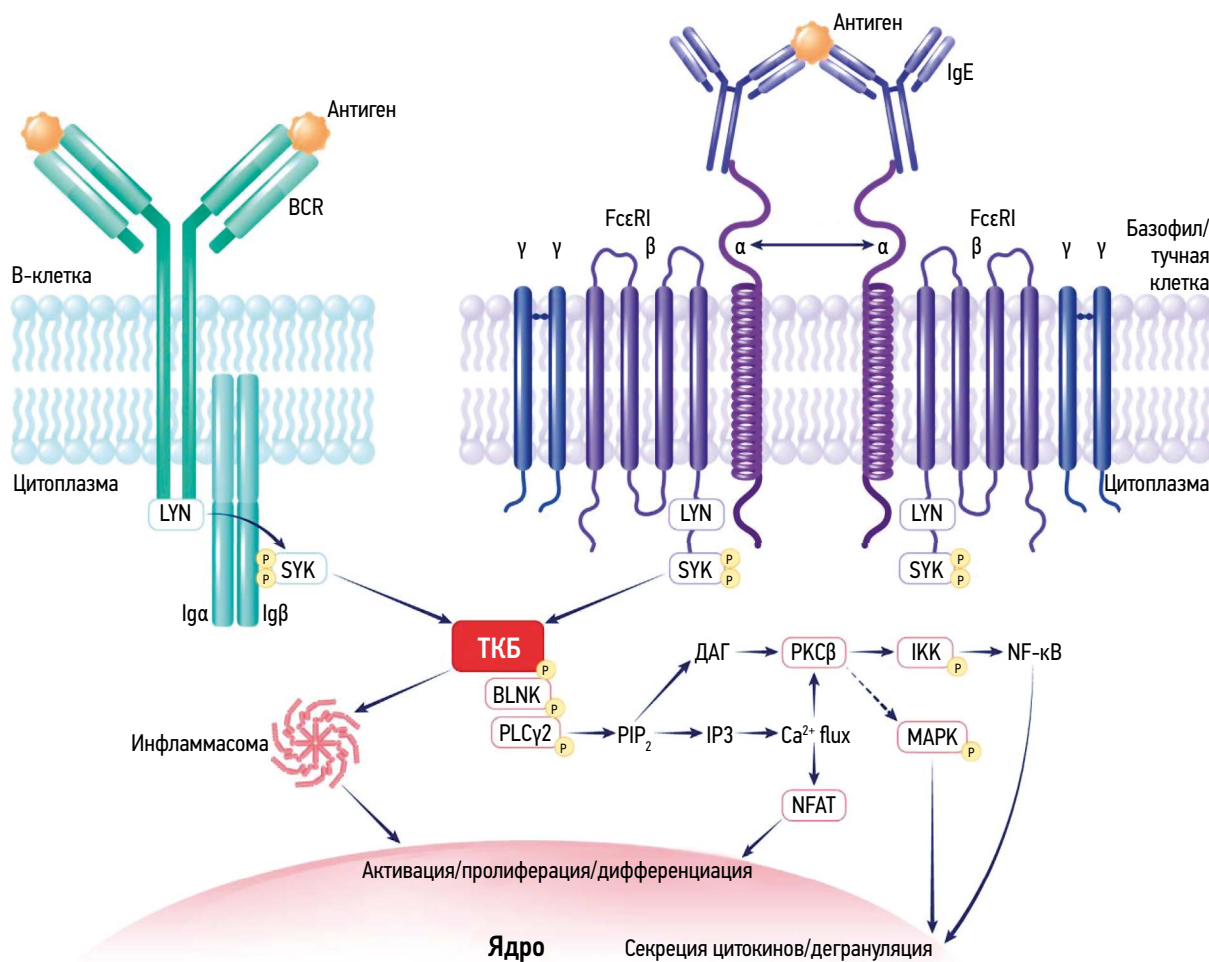


Рис. 2. Сигнальный путь от рецепторов BCR в В-клетках и FcεRI в тучных клетках и базофилах (адапт. [85]). BCR — В-клеточный рецептор; FcεRI — высокоаффинный Fc-рецептор IgE; BLNK — линкерный протеин В-клеток; Ca — кальций; DAG — диацилглицерин; IKK — IκB-киназа; ИФ3 — инозитол-3,4,5-фосфат; MAPK — митогенактивируемая протеин киназа; NFAT — ядерный фактор активированных Т-клеток; NF-κB — ядерный фактор κB; P — фосфорилирование; PIP2 — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PKCβ — протеин киназа Cβ; PLCγ2 — фосфолипаза C-γ2.

Fig. 2. Signalling pathway through BCR receptors in B cells and FcεRI receptors in mast cells and basophils (adapted [85]). BCR — B-cell receptor; FcεRI — high-affinity IgE receptor; BLNK — B-cell linker protein; Ca — calcium; DAG — diacylglycerol; IKK — IκB kinase; ИФ3 — inositol-3,4,5-phosphate; MAPK — mitogen-activated protein kinase; NFAT — nuclear factor of activated T cells; NF-κB — nuclear factor-κB; P — phosphorylation; PIP2 — phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PKCβ — protein kinase Cβ; PLCγ2 — phospholipase C-γ2.

активации тучных клеток. Процессу косвенно способствуют также активация врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, высвобождение Th2-цитокинов Т-клетками и синтез аллергенспецифических IgE В-клетками [11].

В случае аутоиммунного ответа типа IIb FcεRI или FcεRI-связанный IgE активируются преимущественно IgG аутоантителами на поверхности тучных клеток и базофилов [9, 20–23]. Аутоантитела к FcεRI классов IgA и IgM определяются также у пациентов с ХСК, а повышенный уровень аутоантител класса IgM ассоциируется с позитивностью теста с аутологичной сывороткой и базопенией, однако значимость этих аутоантител в патофизиологии ХСК нуждается в дальнейшем изучении [22]. Недавние исследования показали также, что у большинства пациентов с аутоиммунной ХСК типа IIb обнаруживаются аутоиммунные антитела I типа, но не наоборот [14, 15]. Клиническое

значение данного феномена ещё предстоит уточнить. Внутриклеточная передача сигнала от FcεRI и других рецепторов на поверхности тучных клеток осуществляется посредством сложного комплекса сигнальных протеинов, участвующих в регуляции ответа тучных клеток на раздражители [11, 13]. Ключевым элементом данного комплекса регуляции является тирозинкиназа Брутона (ТКБ) (см. рис. 2). После активации ТКБ фосфорилирует белки-мишени, что приводит к активации и дегрануляции тучных клеток, высвобождению медиаторов воспаления, таких как гистамин, триптаза, тромбоцитарноактивирующий фактор, простагландин D2, лейкотриены, фактор некроза опухоли (TNF), IL-4, IL-5, IL-14, IL-17 и IL-31, и, в конечном итоге, к развитию симптомов ХСК [11, 13].

Помимо тучных клеток, интегральная роль в патогенезе ХСК принадлежит базофилам и В-клеткам [9, 10, 24, 25].

Базофилы имеют сходные с тучными клетками черты: они обнаруживаются у больных ХСК в коже, в месте образования волдырей, куда привлекаются из кровеносного русла; реагирование на внешние стимулы происходит также с вовлечением FcεRI-рецепторного сигнального пути; они подвергаются дегрануляции, высвобождая гистамин, цитокины и лейкотриены [9, 26, 27]. Уровень циркулирующих базофилов у пациентов с ХСК снижен по сравнению со здоровыми, вероятно, вследствие их миграции в кожу [27, 28]. Более того, уровень циркулирующих базофилов обратно коррелирует с тяжестью заболевания (тяжелая крапивница ассоциируется с низким уровнем базофилов) [28, 29]. У базофилов при ХСК часто обнаруживаются функциональные нарушения: они по крайней мере частично десенситизированы к стимуляции FcεRI [30, 31], несмотря на аномально высокую мембранную экспрессию FcεRIa [31, 32], но могут активироваться и через другие рецепторы (например, C5a31) и демонстрируют усиленный ответ на IL-3 [32].

Взаимодействие иммунных клеток при ХСК подразумевает также участие В-клеток, отвечающих на повышение уровня цитокинов усилением пролиферации, сменой класса синтезируемых антител, продукцией аутоантител, что ещё более активирует тучные клетки и базофилы [24, 26]. Доказательством значимости В-клеток в патогенезе заболевания служит очевидная, по данным ряда публикаций, эффективность применявшейся вне разрешённых показаний анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб, циклофосфамид) у пациентов с ХСК [33–36]. Таким образом, активация тучных клеток и базофилов приводит к развитию симптомов ХСК, а потенциальное участие аутоантител против FcεRI предполагает решающую роль В-клеток в патогенезе заболевания.

Роль тирозинкиназы Брутона

Ключевым компонентом внутриклеточной передачи сигнала во всех трёх типах клеток является ТКБ. Различные лекарственные кандидаты-ингибиторы ТКБ проходят в настоящее время программы клинических испытаний при аутоиммунных и аллергических заболеваниях [37–39]. ТКБ является членом семейства тирозинкиназ TEC (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma) и представляет собой цитоплазматический сигнальный протеин, экспрессируемый целым рядом иммунных клеток, включая тучные клетки, базофилы, В-клетки, клетки натуральные киллеры, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, моноциты и остеокласты [37, 39, 40].

ТКБ является основным компонентом сигнальных путей целого ряда рецепторов, включая В-клеточный (В-cell receptor, BCR), toll-подобный рецептор (toll-like receptor, TLR), хемокиновый рецептор, Fc-рецептор, а также служит регулятором активации NLRP3 (NLR-family pyrin domain-containing protein 3) инфламмосомы [41–44]. ТКБ в базофилах и тучных клетках играет решающую роль

в интеграции сигналов преимущественно через FcεRI рецептор [37]. Активация ТКБ предполагает фосфорилирование её двух регуляторных тирозиновых остатков — Y551 и Y223 [45]. β- и γ-цепи рецептора FcεRI, или гетеродимер Igα/Igβ, который нековалентно связан с BCR, подвергаются фосфорилированию тирозинкиназой LYN после активации рецепторов FcεRI или BCR; в свою очередь этот процесс создаёт места пристыковки и активирует тирозинкиназу SYK (spleen tyrosine kinase) (см. рис. 2) [42, 46]. ТКБ транслоцируется к мембране клетки, где SYK или протоонкоген тирозин-протеинкиназа семейства SRC фосфорилируют Y551 в петле активации [44, 46–48]. Далее ТКБ аутофосфорилируется в Y223 домена SH3, что привлекает адаптерные белки — SH2-доменсодержащий лейкоцитарный протеин (SLP-76) или линкерные белки BLNK (B-cell linker protein) [44, 47], что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию фосфолипазы PLCγ2 (phospholipase C gamma 2) [44]. Активированная фосфолипаза PLCγ2 продуцирует инозитол-3,4,5-фосфат (ИФ3) и диацилглицерин (ДАГ) [44]. Далее инозитол-3,4,5-фосфат (ИФ3) активирует кальциевые каналы, позволяя перемещение ядерному фактору активированных Т-клеток NFAT (nuclear factor of activated T cells) в ядро клетки, а ДАГ активирует протеинкиназу Cβ, что приводит к экспрессии ядерного фактора NF-κB [49].

Что касается роли ТКБ в аутореактивных В-клетках, здесь тирозинкиназа регулирует внутриклеточную передачу сигналов, будучи задействованной в сигнальном пути от рецептора BCR, участвующего в созревании, дифференцировке, пролиферации и активации В-клеток [37, 50–52]. ТКБ также взаимодействует с MYD88 — адаптером рецептора TLR, модулируя сигнальные пути, задействованные в адаптивном иммунном ответе [53]. Предполагается, что нарушение регуляции сигнальных путей BCR и TLR, важнейшим компонентом которых является ТКБ, и есть определяющий фактор развития аутоиммунных заболеваний [53, 54]. В экспериментальных моделях на мышах показана роль TLR-опосредованной активации при аутоиммунных заболеваниях, ассоциированных с ТКБ, отчасти посредством усиления сигнальных ответов аутореактивных В-клеток [54].

Повышение экспрессии ТКБ периферическими В-клетками выявлено у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, включая ревматоидный артрит, системную красную волчанку, гранулематоз с полиангиитом, а также у части больных идиопатическим лёгочным фиброзом [38]. Более того, выраженность экспрессии ТКБ периферическими В-клетками коррелировала с уровнем продукции аутоантител и степенью тяжести ревматоидного артрита и системной красной волчанки [39, 55, 56]. Терапевтическое ингибирование ТКБ потенциально будет модулировать сигнальные пути BCR и TLR, уменьшая у этих пациентов экспансию популяций аутореактивных клональных В-клеток [53].

МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА

Открытие роли ТКБ в созревании, пролиферации и дифференцировке В-клеток [37, 50–52], а также регуляции продукции сигнальных молекул, трансформирующих В-клетки в аутореактивные [57], первоначально побудило интерес исследователей к использованию ТКБ в лечении лимфопролиферативных заболеваний, включая мантийно-клеточные лимфомы и хронический лимфоцитарный лейкоз, а также аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, в качестве вещества, подавляющего активность аутореактивных клеток [53]. Было показано, что препарат дазатиниб, ингибирующий множество протеинтирозинкиназ и применяемый при целом ряде гематоонкологических заболеваний ингибирует, помимо прочих, ТКБ в тучных клетках и базофилах, что ведёт к сдерживанию их IgE-зависимой активации [58, 59].

Первым ингибитором ТКБ, зарегистрированным для медицинского применения, стал ибрутиниб^{3,4}. Препарат на данный момент зарегистрирован для лечения уже целого ряда лимфопролиферативных заболеваний, включая хронический лимфоцитарный лейкоз, мантийноклеточную лимфому, лимфому маргинальной зоны, макроглобулинемию Вальденстрема. С тех пор были разработаны и зарегистрированы три других ТКБ-ингибитора — акалабрутиниб⁵, занубрутиниб⁶ и пиртобрутиниб⁷, ещё не зарегистрированный в России. Ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб необратимо и ковалентно связываются с Cys481 в АТФ-связывающем кармане ТКБ, что препятствует фосфорилированию последующих мишеней сигнального пути [57]. Поскольку сайт связывания Cys481 консервативен для целой группы из 11 родственных киназ, включая тирозинкиназы семейства TEC, рецептор эпидермального фактора роста EGFR (epidermal growth factor receptor) и другие, ТКБ-ингибиторы раннего поколения необратимо или обратимо и в различной степени связывают все эти киназы [57, 60], что может приводить к нежелательным фармакодинамическим эффектам. Так, для ибрутинива описано развитие сыпи

и диареи (возможно, как результат ингибирования EGFR), дисфункции тромбоцитов с кровотечением (возможно, как результат ингибирования киназ семейств TEC и SRC) и фибрилляции предсердий (вероятно, из-за влияния на сигнальный путь PI3K-AKT) [58, 61]. Подобные осложнения терапии могут быть приемлемыми в случаях тяжёлых, угрожающих жизни заболеваниях, таких как злокачественные лимфомы и лейкоз, однако возможность применения ТКБ-ингибиторов раннего поколения для лечения аутоиммунных заболеваний по этой причине ограничивалось [44]. В то же время появлялись свидетельства пользы применения ингибиторов ТКБ при IgE-опосредованных заболеваниях в виде публикаций клинических случаев. Так, у 2 пациентов с аутоаллергической гиперчувствительностью ибрутиниб, назначенный по поводу хронического лимфоцитарного лейкоза, подавлял активацию тучных клеток и базофилов, что подтверждалось кожными тестами с аллергенами и тестом активации базофилов с анти-IgE [61].

В последующем интерес к ТКБ в качестве терапевтической мишени при IgE-опосредованных заболеваниях продолжал расти и проявлялся проведением трансляционных исследований. Было показано, что ингибирование ТКБ предотвращает IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток человека и новую продукцию цитокинов в ответ на воздействие аллергена [62]. У мышей ТКБ регулирует ранний и поздний ответ тучных клеток на инициированную пассивной кожной анафилаксией активацию FcεRI [63]. На гуманизированной модели мышей показано, что введение акалабрутинива за несколько часов до воздействия аллергена полностью предотвращало развитие среднетяжёлой IgE-опосредованной пассивной кожной анафилаксии и снижало смертность вследствие тяжёлой пассивной кожной анафилаксии [62]. В дальнейшем было проведено пилотное исследование с участием 10 взрослых, имеющих IgE-опосредованную аллергию на арахис: предварительное фармакологическое ингибирование ТКБ 4 дозами ТКБ-ингибитора снижало у участников клиническую реактивность при употреблении арахиса в пищу [64]. В других работах также было показано, что ингибирование ТКБ *in vitro* предотвращало IgE-опосредованную активацию циркулирующих базофилов [65, 66].

³ IMBRUVICA (ibrutinib) prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205552s030,210563s006lbl.pdf.

⁴ Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Инструкция по медицинскому применению препарата Имбрувика. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed4afa45-4e58-4bdb-a8d4-0098adaeb994.

⁵ CALQUENCE (acalabrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/210259s000lbl.pdf.

⁶ BRUKINSA (zanubrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/213217s005lbl.pdf.

⁷ JAYPIRCA (pirtobrutinib): prescribing information [Интернет]. Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216059s001lbl.pdf.

Клиническое применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона у пациентов с хронической спонтанной крапивницей

С момента появления первых ингибиторов ТКБ продолжались попытки синтеза новых соединений, имеющих сходство к тому же связывающему карману Cys481 [60, 67–69], но с более высоким профилем селективности в отношении ТКБ и потенциально лучшим профилем безопасности. Разработанные соединения, являющиеся обратимыми нековалентными ТКБ-ингибиторами, исследуются при аутоиммунных заболеваниях, включая ХСК [57]. Механизм их действия предполагает связывание с неактивной конформацией ТКБ, препятствование фосфорилированию вышележащими киназами Y551 в активационной петле, что приводит к секвестрации Y551 и высокоселективному ингибированию ТКБ [67]. При этом среди ТКБ-ингибиторов способность связывать Y551, по-видимому, приводит к более мощному ингибированию сигнального пути FcεR1 по сравнению с передачей сигнала от рецептора BCR [70]. Одним из таких ингибиторов является фенебрутиниб (GDC-0853) — мощный (полу-максимальная ингибирующая концентрация [IC₅₀] составляет 0,91 нМ), высокоселективный, нековалентный, обратимый, пероральный ингибитор ТКБ [71]. Другой пероральный высокоселективный ингибитор ТКБ, находящийся на этапе клинической разработки при ХСК, ремибрутиниб (LOU064), характеризуется воздействием на неактивную конформацию ТКБ с необратимым ингибированием для достижения высокоселективного и стабильного подавления ТКБ при IC₅₀ 1,3 нМ [67]. Третьим ТКБ-ингибитором, также находящимся в разработке при ХСК, является рилзабрутиниб (PRN1008) — высокоселективный, ковалентный, обратимый, с полу-максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) 1,3 нМ⁸ [72]. Все три перечисленных ТКБ-ингибитора по фармакодинамическим параметрам показали состоятельность в отношении патогенетических компонентов ХСК, а именно ингибирование IgE-опосредованного высвобождения гистамина из тучных клеток *in vitro* и ингибирование IgE-опосредованной активации базофилов у здоровых волонтеров [67, 72–75]. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что ремибрутиниб ингибирует индуцированную сывороткой больных хронической крапивницей активацию базофилов и тучных клеток [76]. По фармакокинетическим параметрам всасывание ремибрутиниба происходит быстро (среднее время достижения максимальной концентрации от 0,5 до 1,25 часа) с периодом полувыведения (t_{1/2}) от 1 до 2 часов [73]; для фенебрутиниба пиковые концентрации в плазме составляют примерно от 1 до 3 часов после приёма (медиана t_{1/2} составляет от 6,1 до 11 часов) [74]; рилзабрутиниб также характеризуется быстрым всасыванием (среднее время

достижения максимальной концентрации от 1 до 2 часов, среднее t_{1/2} 3,2 часа) [77]. В настоящее время ремибрутиниб оценивается в двух исследованиях III фазы у пациентов с ХСК, рефрактерной к H₁-антигистаминным препаратам (NCT05032157 и NCT05030311), тогда как клиническая разработка рилзабрутиниба находится во II фазе (NCT05107115).

По данным проведённого ранее рандомизированного исследования IIb фазы (NCT03926611), у 311 пациентов с ХСК без достижения адекватного контроля на фоне применения H₁-антигистаминных препаратов, имеющих или без предшествующего опыта лечения омализумабом, приём ремибрутиниба приводил к быстрому снижению активности заболевания по сравнению с плацебо; оценка волдырей и зуда показала улучшение уже на первой неделе с устойчивым эффектом до окончания лечения на 12-й неделе [78]. В продлённой части этого исследования (NCT04109313) было показано хорошее удержание эффекта у 28,6 и 55,8% из 194 включённых участников, достигших результата на 2-й и 52-й неделях соответственно, а также нулевое значение индекса активности крапивницы-7 (Urticaria Activity Score 7, UAS7), предполагающего суммарную оценку основных симптомов заболевания (высыпания и зуд) самим пациентом каждые 24 часа за 7 последовательных дней [79]. Между тем исследование II фазы фенебрутиниба (NCT03137069) у пациентов с резистентной к антигистаминным препаратам ХСК также показало быстрое снижение активности заболевания и дозозависимое увеличение доли ответивших через 4 недели лечения фенебрутинибом по сравнению с плацебо [75]. Данные по эффективности и безопасности рилзабрутиниба при ХСК пока не публиковались.

Для ремибрутиба был выполнен анализ эффективности по подгруппам с использованием имеющихся результатов исследования IIb фазы (взят такой исходный параметр, как значение теста высвобождения гистамина из базофилов, ТВГ). Пациенты во всех дозовых группах лечения ремибрутинибом показали улучшение значения индекса UAS7 к 12-й неделе по сравнению с плацебо независимо от исходного значения ТВГ, тем не менее в подгруппе ТВГ-позитивных пациентов наблюдались численно большие, чем у ТВГ-негативных, улучшения [80]. Подобные субанализы в группе низкой дозы фенебрутиниба также продемонстрировали большее снижение активности заболевания, чем в группе плацебо, у пациентов с маркерами аутоиммунитета типа IIb (ТВГ-позитивность, анти-FcεR1 IgG-позитивность и низкий уровень IgE в сыворотке), чем у пациентов без соответствующих маркеров. В то же время при приёме самой высокой дозы фенебрутиниба (по 200 мг дважды в сутки) у пациентов с или без маркеров аутоиммунитета IIb типа наблюдались

⁸ Rilzabrutinib for the treatment of chronic spontaneous urticaria in patients who remain symptomatic despite the use of H1 antihistamine (RILECSU) [Интернет]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107115>.

близкие результаты [75]. Возможным объяснением данного феномена могут быть более низкая плотность FcεRI на поверхности клеток, более слабая активация FcεRI двухвалентным анти-FcεRI по сравнению с мультивалентными комплексами аутоаллерген-IgE, более низкие уровни SYK, активация ТКБ-независимых путей у пациентов без маркеров аутоиммунитета IIb типа [75]. Интересно, что у пациентов с аутоантителами IgG против FcεRI наблюдалось снижение их уровня через 8 недель при приеме любой из исследованных доз фенебутиниба по сравнению с плацебо, причём степень снижения уровня аутоантител коррелировала со снижением тяжести заболевания [75]. Среди клеток, продуцирующих антитела, экспрессия ТКБ может варьировать, таким образом, восприимчивость к ТКБ-ингибиторам тоже будет различаться. Считается, что уровень иммуноглобулинов в сыворотке поддерживается долгоживущими плазматическими клетками [81], экспрессия ТКБ в таких клетках снижена [40]. Это может объяснить наблюдение, что ингибирование ТКБ не оказывает заметного влияния на общий уровень иммуноглобулинов в сыворотке у пациентов, получавших лечение фенебутинибом, несмотря на снижение уровня аутоантител [75].

Снижение уровня аутоантител может отражать эффект на экспрессирующие ТКБ плазмобласты, активация которых опосредована через BCR [75, 82]. Снижение аутоантител при приеме фенебутиниба наблюдалось также у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, при этом у пациентов с системной красной волчанкой показано также снижение количества антител против двухцепочечной ДНК [83, 84]. Это свидетельствует о том, что ингибирование ТКБ, помимо предотвращения FcεRI-опосредованной активации тучных клеток и базофилов, приводит в долгосрочной перспективе к снижению продукции аутоантител, возможно, за счёт ингибирования сигнального пути BCR в аутореактивных В-клетках [85].

Из всех ингибиторов ТКБ при ХСК на настоящий момент в наибольшей степени продвинулась клиническая разработка ремибрутиниба: первичные результаты двух регистрационных исследований представлены на одном из международных конгрессов [86]. Исследования REMIX-1 и REMIX-2 с идентичным дизайном (двойные слепые, плацебоконтролируемые) включали взрослых пациентов с ХСК (диагноз поставлен не менее 6 месяцев назад), лечение которых H₁-антигистаминными препаратами второго поколения не привело к адекватному контролю над симптомами заболевания. При этом неадекватный контроль определялся как наличие зуда и волдырей в течение 6 и более последовательных недель перед скринингом, несмотря на лечение H₁-антигистаминными препаратами

второго поколения во время этого периода, а также значениями индекса UAS7 ≥ 16 (максимальное значение 42), шкалы тяжести зуда ≥ 6 (Itch Severity Score, ISS7; максимальное значение 21), шкалы тяжести волдырей ≥ 6 (Hives Severity Score, HSS7; максимальное значение 21) в течение 7 суток до дня рандомизации^{9,10}. Пациенты рандомизировались на две группы в соотношении 2:1: группа лечения ремибрутинибом в дозе 25 мг дважды в сутки и группа плацебо с целевым набором в группу активного лечения около 300 и группу плацебо около 150 участников. Все участники должны были продолжать лечение H₁-антигистаминными препаратами. Длительность плацебоконтролируемого периода составляет 24 недели, открытая продлённая терапия ремибрутинибом — ещё 28 недель. Первичные конечные точки оценивались на отрезке 12 недель, на 24-й неделе будет проведён первичный анализ (когда все участники завершат 24-недельный курс терапии или покинут исследование раньше этого срока, а также когда не менее 150 пациентов в обоих исследованиях завершат визит на 52-й неделе). Исследования продолжаются и на данный момент, в открытом доступе имеются только данные за 12-недельный период. Первичная конечная точка оценивалась по двум сценариям: первый предусматривал оценку изменения значения шкалы UAS7 на 12-й неделе по сравнению с исходным, второй (для FDA, сопервичные точки) — изменение значений шкалы ISS7 и шкалы HSS7 на 12-й неделе по сравнению с исходными. Шкала UAS7 представляет собой довольно простую оценку симптомов и признаков крапивницы: она основана на отдельной оценке степени тяжести волдырей и зуда по шкале от 0 (нет симптомов и признаков) до 3 (интенсивные симптомы и признаки) в течение 7 дней. Итоговое значение образуется путём сложения шкал за 7 дней [87, 88] с максимально возможным показателем 42 балла. Ключевые конечные точки включали долю пациентов с хорошим контролем заболевания (UAS7 ≤ 6) на 12-й неделе; долю пациентов, достигших полного ответа (UAS7 0) на 12-й неделе; ранний контроль заболевания, определяемый как достижение UAS7 ≤ 6 на 2-й неделе терапии, а также частоту нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, включая серьёзные. В итоге, в каждое исследование было включено более 450 участников, исходные характеристики которых представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание схожесть исходных характеристик двух отдельных исследований, за исключением возраста: средний возраст (\pm стандартное отклонение, CO) в REMIX-1 составил $45,0 \pm 14,00$ лет по сравнению с $41,7 \pm 14,5$ в REMIX-2. Чуть менее 1/3 пациентов в обоих исследованиях до включения в исследование получали анти-IgE биологическую терапию. Индекс UAS7 (среднее \pm стандартное

⁹ A phase 3 study of efficacy and safety of remibrutinib in the treatment of CSU in adults inadequately controlled by H1 antihistamines (REMIX-1) [Интернет]. Режим доступа: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05030311>.

¹⁰ A phase 3 study of efficacy and safety of remibrutinib in the treatment of CSU in adults inadequately controlled by H1 antihistamines (REMIX-2) [Интернет]. Режим доступа: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05032157>.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включённых в исследования REMIX-1/-2 [86]

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics in REMIX-1 and REMIX-2 studies [86]

Показатель	REMIX-1			REMIX-2		
	Ремибрутиниб (25 мг 2 р/сут) n=313	Плацебо n=157	Всего n=470	Ремибрутиниб (25 мг 2 р/сут) n=300	Плацебо n=155	Всего n=455
Возраст, лет, среднее±CO	44,6±14,3	45,9±13,4	45,0±14,0	41,9±14,5	41,2±14,5	41,7±14,5
Женщины, n (%)	212 (67,7)	109 (69,4)	321 (68,3)	197 (65,7)	100 (64,5)	297 (65,3)
UAS7, среднее±CO	30,7±7,9	29,7±7,6	30,4±7,88	30,2±8,0	29,5±7,5	30,0±7,9
HSS7, среднее±CO	15,9±4,6	15,3±4,6	15,7±4,6	15,9±4,6	15,7±4,4	15,8±4,6
ISS7, среднее±CO	14,8±4,2	14,3±4,0	14,6±4,1	14,3±4,4	13,9±4,1	14,2±4,3
Указание на ангиоотёк в анамнезе, n (%)	173 (55,3)	70 (44,6)	243 (51,7)	144 (48,0)	70 (45,2)	214 (47,0)
Предшествующая терапия анти-IgE биологической терапией, n (%)	98 (31,3)	52 (31,1)	150 (31,9)	90 (30,0)	50 (32,3)	140 (30,8)

Примечание. CO — стандартное отклонение.

Note. CO — standard deviation.

отклонение) составил 30,4±7,88 и 30,0±7,9 в исследованиях REMIX-1/-2 соответственно, что в целом свидетельствует о выраженности заболевания у участников исследования. Исходные характеристики между группами активного лечения и плацебо в обоих исследованиях были хорошо сбалансированы.

Большинство пациентов (чуть менее 90%) завершили 12-недельный период в обоих исследованиях со сравнимой частотой преждевременного прекращения исследуемого лечения в группах ремибрутиниба и плацебо: 12,5% по сравнению с 12,7% в исследовании REMIX-1 и 12,7% по сравнению с 15,5% в исследовании REMIX-2. При этом основной причиной прекращения исследуемой терапии во всех группах обоих исследований было решение пациента. В обоих исследованиях были достигнуты все первичные и ключевые вторичные конечные точки. Ремибрутиниб продемонстрировал превосходство по показателям среднего изменения (рассчитанного методом наименьших квадратов) от исходного значения индексов UAS7, ISS7 (зуд) и HSS7 (волдыри) к 12-й неделе. В исследовании REMIX-1 среднее изменение UAS7 (±стандартная ошибка среднего) в группе ремибрутиниба составило -20,1±0,7 по сравнению с -13,8±1,0 в группе плацебо

($p < 0,001$) со схожими результатами в REMIX-2: -19,6±0,7 против -11,7±0,9 ($p < 0,001$) соответственно (табл. 2). Что касается зуда в исследовании REMIX-1, то среднее изменение ISS7 (±стандартная ошибка среднего) в группе ремибрутиниба составило -9,6±0,3 по сравнению с -6,9±0,5 в группе плацебо ($p < 0,001$), и показало очень близкие результаты в REMIX-2: -9,0±0,3 против -5,7±0,5 ($p < 0,001$) соответственно. Среднее изменение HSS7 (±стандартная ошибка среднего) в исследовании REMIX-1 в группе ремибрутиниба составило -10,5±0,4 по сравнению с -6,9±0,5 в группе плацебо ($p < 0,001$), также с очень близкими результатами в REMIX-2: -10,5±0,4 против -6,0±0,5 ($p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, препарат доказал эффективность при ХСК, однако наибольший интерес представляют категориальные конечные точки (какой доле пациентов удаётся достичь контроля заболевания). В клинической программе REMIX-1/-2 на фоне лечения ремибрутинибом хорошего контроля (UAS7 ≤6) к 12-й неделе достигли около половины пациентов: 50,2 и 47,5% по сравнению с 24,8 и 19,6% в группе плацебо соответственно, а чуть менее 1/3 пациентов достигли к 12-й неделе полного исчезновения зуда и волдырей (UAS7 0): 31,1 и 27,9%

Таблица 2. Первичные конечные точки в исследованиях REMIX-1 и REMIX-2 ремибрутиниба: среднее изменение (*) от исходных значений шкал UAS7, ISS7 и HSS7 на 12-й неделе по сравнению с плацебо [86]

Table 2. Primary endpoints in REMIX-1 and REMIX-2 with remibrutinib versus placebo: mean change from baseline in UAS7, ISS7, and HSS7 at week 12 [86]

Показатель	REMIX-1		REMIX-2	
	Ремибрутиниб n=309	Плацебо n=153	Ремибрутиниб n=297	Плацебо n=153
Среднее ± стандартная ошибка среднего				
ΔUAS7	-20,1±0,7 [#]	-13,8±1,0	-19,6±0,7 [#]	-11,7±0,9
ΔISS7	-9,6±0,3 [#]	-6,9±0,5	-9,0±0,3 [#]	-5,7±0,5
ΔHSS7	-10,5±0,4 [#]	-6,9±0,5	-10,5±0,4 [#]	-6,0±0,5

Примечание. * Метод наименьших квадратов; # ремибрутиниб по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

Note. * Least squares method; # remibrutinib versus placebo ($p < 0,001$).

по сравнению с 11,1 и 6,5% в группе плацебо соответственно (в обоих исследованиях для всех сравнений $p < 0,001$). При этом в группах ремибрутиниба достоверно больший по сравнению с плацебо процент пациентов достигал хорошего контроля заболевания ($UAS7 \leq 6$) уже ко 2-й неделе лечения, а кривые понедельной динамики изменения $UAS7$ в группах ремибрутиниба и плацебо уже заметно расходились, начиная с первой недели [86]: всё это свидетельствует о быстром начале действия препарата. В целом, следует сказать, что однородность результатов в двух отдельных исследованиях повышает надёжность доказательств эффективности ремибрутиниба при ХСК (рис. 3).

Профиль безопасности за 24 недели оказался благоприятным: частота всех нежелательных явлений, в том числе серьёзных, а также реакций, ставших причиной досрочного прекращения или прерывания лечения, была сопоставимой в группах ремибрутиниба и плацебо. Ни один из эпизодов серьёзных побочных реакций не был связан исследователем с приёмом препарата. Самыми частыми нежелательными явлениями были инфекция COVID-19, назофарингит и головная боль. Ни для одного из вида нежелательных явлений, кроме частоты петехий, не отмечено сигнала большей частоты в группе ремибрутиниба по сравнению с плацебо. Частота петехий в группе активного лечения составила 3,8% против 0,3% в группе плацебо. Все эпизоды были лёгкой или умеренной выраженности.

Рассматривая все накопленные на сегодняшний день данные по безопасности ингибиторов ТКБ в клинических исследованиях при ХСК, включая ранее опубликованные исследования II фазы, следует признать, что какого-либо класс-специфического нежелательного эффекта отмечено не было, вероятно, из-за высокой селективности новых соединений и снижения риска побочного воздействия [75, 78]. Ни для одного вида нежелательных явлений

не было отмечено дозозависимости при исследовании разных доз ремибрутиниба [78], а 52-недельная продлённая часть наблюдения не показала кумулятивного нарастания какого-либо из нежелательных явлений при длительном применении ремибрутиниба [79].

Существует определённая настороженность в отношении того, что ингибирование ТКБ может иметь иммуносупрессивное действие с соответствующим увеличением риска инфекций. В исследованиях II фазы ингибиторов ТКБ при ХСК с применением нескольких доз препаратов частота инфекций всех степеней тяжести была несколько выше у пациентов, получавших исследуемый препарат, чем у тех, кто получал плацебо: 24% в группе ремибрутиниба против 21% в группе плацебо и 24% в группе фенебрутиниба против 18% в группе плацебо. Тем не менее серьёзных или тяжёлых инфекций в этих исследованиях не наблюдалось [75, 78]. Важно отметить, что ТКБ не требуется для выживания зрелых В-клеток или лишь ограничено задействована во время самых ранних стадий развития В-клеток [89, 90]. В то же время выживание аутореактивных В-клеток в большей степени зависит от ТКБ. Так, на модели мышей показано, что в случае отсутствия ТКБ происходит потеря аутоантител, тогда как общий уровень антител сохраняется [91]. Таким образом, супрессия ТКБ может блокировать экспансию сформировавшихся аутореактивных В-клеток и/или модулировать их провоспалительные функции, при этом истощение В-клеток и повышение риска инфекций избегается [92, 93].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТКБ играет важную роль в патогенезе ХСК: данная тирозинкиназа является не только компонентом IgE- и IgG-опосредованной передачи сигналов в тучных клетках и базофилах, но, вероятно, необходима для развития аутореактивных В-клеток. Разработка новых ингибиторов ТКБ с улучшенным профилем селективности и ожидаемо более приемлемым профилем безопасности делает данный класс препаратов многообещающим направлением клинической разработки у пациентов с ХСК. Первичные результаты исследований III фазы ремибрутиниба, а также ожидаемые в последующем данные продлённых периодов этих исследований предоставляют хорошую перспективу на будущее для появления новой, эффективной, безопасной терапевтической опции для пациентов с неэффективностью как антигистаминных препаратов, так и анти-IgE биологической терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

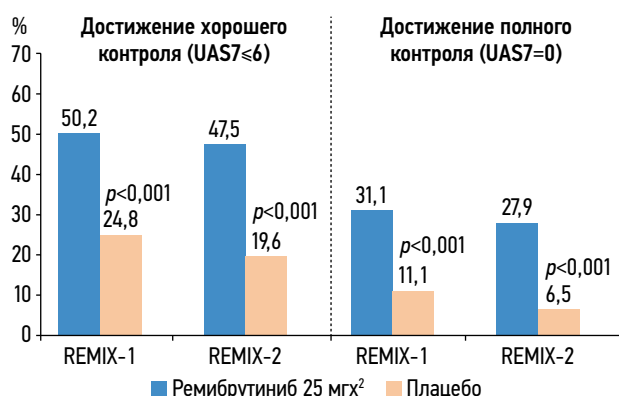


Рис. 3. Доля пациентов, достигших хорошего и полного контроля крапивницы к 12-й неделе в исследованиях ремибрутиниба REMIX-1 и REMIX-2 [86].

Fig. 3. Proportion of patients achieving well-controlled urticaria and complete response with remibrutinib in REMIX 1 and REMIX-2 studies [86].

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.С. Феденко — сбор и анализ литературных источников, написание текста, редактирование статьи; О.Г. Елисютина — сбор и анализ литературных источников, написание текста; Н.И. Ильина — написание текста и редактирование статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397
- Gonçalo M., Giménez-Arnau A., Al-Ahmad M., et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 226–236. EDN: YLXKFV doi: 10.1111/bjd.19561
- Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R., et al. Clinical features of chronic spontaneous urticarial that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment // *Acta Derm Venereol*. 2018. Vol. 98, N 7. P. 641–647. EDN: YJEFVJ doi: 10.2340/00015555-2941
- Melé-Ninot G., Serra-Baldrich E., Curto-Barredo L., et al. Definition of recurrent chronic spontaneous urticaria // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 16. P. adv00267. doi: 10.2340/00015555-3633
- Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 12. P. 2005–2016. doi: 10.1111/all.13209
- Попова К.Ю., Заборова В.А., Куршев В.В., и др. Клинические предикторы резистентности к антигистаминным препаратам у пациентов с хронической спонтанной крапивницей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 402–414. EDN: DIMFTH doi: 10.36691/RJA7951
- Guillén-Aguinaga S., Jáuregui Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 6. P. 1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
- Maurer M., Costa C., Gimenez Arnau A., et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study // *Clin Exp Allergy*. 2020. Vol. 50, N 10. P. 1166–1175. EDN: ZTUTPO doi: 10.1111/cea.13716
- Kaplan A., Lebowitz M., Gimenez-Arnau A.M., et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 2. P. 389–401. EDN: LFRXKZ doi: 10.1111/all.15603
- Konstantinou G.N., Riedl M.A., Valent P., et al. Urticaria and angioedema: Understanding complex pathomechanisms to facilitate patient communication, disease management, and future treatment // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 1. P. 94–106. EDN: YUKJKQ doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.006
- Kolkhir P., Gimenez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Urticaria // *Nat Rev Dis Primers*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z
- Alvarado D., Maurer M., Gedrich R., et al. The anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 8. P. 2393–2403. EDN: KVXABO doi: 10.1111/all.15262
- Kolkhir P., Elieh-Ali-Komi D., Metz M., et al. Understanding human mast cells: Lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases // *Nat Rev Immunol*. 2022. Vol. 22, N 5. P. 294–308. EDN: OETTCH doi: 10.1038/s41577-021-00622-y
- Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., et al. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria // *Clin Exp Immunol*. 2020. Vol. 200, N 3. P. 242–249. EDN: JEUSWQ doi: 10.1111/cei.13428
- Xiang Y.K., Kolkhir P., Scheffel J., et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not vice versa // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Vol. 11, N 8. P. 2417–2425.e1. EDN: XNPDRK doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.006
- Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 3. P. 876–882. EDN: YFVOAX doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
- Cugno M., Asero R., Ferrucci S., et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 12. P. 2408–2411. EDN: VHAZYR doi: 10.1111/all.13587
- Su H., Kolkhir P., Scheffel J., et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2 // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 9. P. 2537–2539. EDN: JGBWHQ doi: 10.1111/all.15734
- 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
- Hide M., Francis D.M., Grattan C.E., 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
- Niimi N., Francis D.M., Kermani F., et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.S. Fedenko — collection and analysis of literary sources, data analysis, text writing and article editing; O.G. Elisyutina — collection and analysis of literary sources, writing the text; N.I. Ilyina — writing the text and editing the article.

- urticaria // *J Invest Dermatol*. 1996. Vol. 106, N 5. P. 1001–1006. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338544
22. Altrichter S., Zampeli V., Ellrich A., et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1α are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 12. P. 3208–3215. EDN: KIJGPP doi: 10.1111/all.14412
23. Jang J.H., Moon J., Yang E.M., et al. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεR1α by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 8. P. e0273415. EDN: LCLZXT doi: 10.1371/journal.pone.0273415
24. Zhou B., Li J., Liu R., et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 879754. EDN: VARNXK doi: 10.3389/fimmu.2022.879754
25. Борзова Е.Ю. Новые аспекты патогенеза хронической крапивницы // *Российский аллергологический журнал*. 2012. Т. 9, № 5. С. 3–9. EDN: PEIQIN doi: 10.36691/RJA671
26. Giménez-Arnau A.M., de Montojoye L., Asero R., et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 6. P. 2195–2208. EDN: KYPUGA doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.033
27. Kishimoto I., Ma N., Takimoto-Ito R., et al. Decreased peripheral basophil counts in urticaria and mouse model of oxazolone-induced hypersensitivity, the latter suggesting basopenia reflecting migration to skin // *Front Immunol*. 2022. N 13. P. 1014924. EDN: TAYEIZ doi: 10.3389/fimmu.2022.1014924
28. Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S., Francis D.M. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity // *Clin Exp Allergy*. 2003. Vol. 33, N 3. P. 337–341. EDN: BEUGQH doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
29. Oliver E.T., Sterba P.M., Saini S.S. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 5. P. 601–603. doi: 10.1111/all.12578
30. Kern F., Lichtenstein L.M. Defective histamine release in chronic urticaria // *J Clin Invest*. 1976. Vol. 57, N 5. P. 1369–1377. doi: 10.1172/JCI108405
31. Oda Y., Fukunaga A., Washio K., et al. Low responsiveness of basophils via FcεR1 reflects disease activity in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 8. P. 2835–2844. EDN: YNSKBK doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.020
32. Lourenco F.D., Azor M.H., Santos J.C., et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 5. P. 979–986. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08499.x
33. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 3. P. 734–766. EDN: NEWKMD doi: 10.1111/all.15090
34. Steinweg S.A., Gaspari A.A. Rituximab for the treatment of recalcitrant chronic autoimmune urticaria // *J Drugs Dermatol*. 2015. Vol. 14, N 12. P. 1387.
35. Chakravarty S.D., Yee A.F., Paget S.A. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 128, N 6. P. 1354–1355. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.023
36. Combalia A., Losno R.A., Prieto-González S., Mascaró J.M. Rituximab in refractory chronic spontaneous urticaria: An encouraging therapeutic approach // *Skin Pharmacol Physiol*. 2018. Vol. 31, N 4. P. 184–188. doi: 10.1159/000487402
37. Mendes-Bastos P., Brasileiro A., Kolkhir P., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition: An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 8. P. 2355–2366. doi: 10.1111/all.15261
38. Neys S.F., Hendriks R.W., Corneth O.B. Targeting Bruton's tyrosine kinase in inflammatory and autoimmune pathologies // *Front Cell Dev Biol*. 2021. N 9. P. 668131. doi: 10.3389/fcell.2021.668131
39. Rip J., van der Ploeg E.K., Hendriks R.W., Corneth O.B. The role of Bruton's tyrosine kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity // *Crit Rev Immunol*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 17–62. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025184
40. Smith C.I., Baskin B., Humire-Greiff P., et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells // *J Immunol*. 1994. Vol. 152, N 2. P. 557–565.
41. Weber A.N., Bittner Z., Liu X., et al. Bruton's tyrosine kinase: An emerging key player in innate immunity // *Front Immunol*. 2017. N 8. P. 1454. doi: 10.3389/fimmu.2017.01454
42. Carnero Contentti E., Correale J. Current perspectives: Evidence to date on BTK inhibitors in the management of multiple sclerosis // *Drug Des Devel Ther*. 2022. N 16. P. 3473–3490. doi: 10.2147/DDDT.S348129
43. Zhu S., Gokhale S., Jung J., et al. Multifaceted immunomodulatory effects of the BTK inhibitors ibrutinib and acalabrutinib on different immune cell subsets-beyond B lymphocytes // *Front Cell Dev Biol*. 2021. N 9. P. 727531. EDN: MQEUSR doi: 10.3389/fcell.2021.727531
44. Alu A., Lei H., Han X., et al. BTK inhibitors in the treatment of haematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies // *J Hematol Oncol*. 2022. Vol. 15, N 1. P. 138. EDN: JLZNYD doi: 10.1186/s13045-022-01353-w
45. Wahl M.I., Fluckiger A.C., Kato R.M., et al. Phosphorylation of two regulatory tyrosine residues in the activation of Bruton's tyrosine kinase via alternative receptors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. Vol. 94, N 21. P. 11526–11533. doi: 10.1073/pnas.94.21.11526
46. Turner H., Kinet J.P. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilon RI // *Nature*. 1999. Vol. 402, N 6760, Suppl. P. B24–B30. doi: 10.1038/35037021
47. Bradshaw J.M. The Src, Syk, and Tec family kinases: Distinct types of molecular switches // *Cell Signal*. 2010. Vol. 22, N 8. P. 1175–1184. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.03.001
48. Rawlings D.J., Scharenberg A.M., Park H., et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism initiated by SRC family kinases // *Science*. 1996. Vol. 271, N 5250. P. 822–825. doi: 10.1126/science.271.5250.822
49. Rozkiewicz D., Hermanowicz J.M., Kwiatkowska I., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKIs): Review of preclinical studies and evaluation of clinical trials // *Molecules*. 2023. Vol. 28, N 5. P. 2400. doi: 10.3390/molecules28052400
50. Singh P.S., Dammeijer F., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies // *Mol Cancer*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z
51. Satterthwaite A.B., Li Z., Witte O.N. Btk function in B cell development and response // *Semin Immunol*. 1998. Vol. 10, N 4. P. 309–316. doi: 10.1006/smim.1998.0123
52. Khan W.N., Sideras P., Rosen F.S., Alt F.W. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function

- in mice and man // *Ann NY Acad Sci.* 1995. N 764. P. 27–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb55802.x
- 53.** McDonald C., Xanthopoulos C., Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease // *Immunology.* 2021. Vol. 164, N 4. P. 722–736. doi: 10.1111/imm.13416
- 54.** Rip J., de Bruijn M.J., Appelman M.K., et al. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease // *Front Immunol.* 2019. N 10. P. 95. doi: 10.3389/fimmu.2019.00095
- 55.** Kong W., Deng W., Sun Y., et al. Increased expression of Bruton's tyrosine kinase in peripheral blood is associated with lupus nephritis // *Clin Rheumatol.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 43–49. doi: 10.1007/s10067-017-3717-3
- 56.** Corneth O.B., Verstappen G.M., Paulissen S.M., et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69, N 6. P. 1313–1324. doi: 10.1002/art.40059
- 57.** Robak E., Robak T. Bruton's kinase inhibitors for the treatment of immunological diseases: Current status and perspectives // *J Clin Med.* 2022. Vol. 11, N 10. P. 2807. doi: 10.3390/jcm11102807
- 58.** Hantschel O., Rix U., Schmidt U., et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007. Vol. 104, N 33. P. 13283–13288. EDN: MMRISH doi: 10.1073/pnas.0702654104
- 59.** Kneidinger M., Schmidt U., Rix U., et al. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils // *Blood.* 2008. Vol. 111, N 6. P. 3097–3107. doi: 10.1182/blood-2007-08-104372
- 60.** Kaptein A., de Bruin G., Emmelot-van Hoek M., et al. Potency and selectivity of BTK inhibitors in clinical development for B-cell malignancies // *Blood.* 2018. Vol. 132, Suppl. 1. P. 1871. doi: 10.1182/blood-2018-99-109973
- 61.** Regan J.A., Cao Y., Dispenza M.C., et al. Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor used for treatment of lymphoproliferative disorders, eliminates both aeroallergen skin test and basophil activation test reactivity // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 3. P. 875–879. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.013
- 62.** Dispenza M.C., Krier-Burris R.A., Chhiba K.D., et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition effectively protects against human IgE-mediated anaphylaxis // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, N 9. P. 4759–4770. doi: 10.1172/JCI138448
- 63.** Ellmeier W., Abramova A., Schebesta A. Tec family kinases: Regulation of FcεRI-mediated mast-cell activation // *FEBS J.* 2011. Vol. 278, N 12. P. 1990–2000. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08073.x
- 64.** Suresh R., Dunnam C., Vaidya D., et al. The BTK inhibitor acalabrutinib reduces or eliminates clinical reactivity during oral challenge to peanut in allergic adults // *J Allergy Clin Immunol.* 2023. Vol. 151, N 2. P. AB221. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.688
- 65.** McGlashan D.J., Honigberg L.A., Smith A., et al. Inhibition of IgE-mediated secretion from human basophils with a highly selective Bruton's tyrosine kinase, Btk, inhibitor // *Int Immunopharmacol.* 2011. Vol. 11, N 4. P. 475–479. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.018
- 66.** Smiljkovic D., Blatt K., Stefanl G., et al. BTK inhibition is a potent approach to block IgE-mediated histamine release in human basophils // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 11. P. 1666–1676. doi: 10.1111/all.13166
- 67.** Angst D., Gessier F., Janser P., et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase // *J Med Chem.* 2020. Vol. 63, N 10. P. 5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
- 68.** Pulz R., Angst D., Eichlisberger D., Cenni B. Remibrutinib, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, exhibits improved target selectivity and potency in vitro. EP00896. Poster presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022; Amsterdam, Netherlands, 2022.
- 69.** Mato A.R., Shah N.N., Jurczak W., et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): A phase 1/2 study // *Lancet.* 2021. Vol. 397, N 10277. P. 892–901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5
- 70.** Bender A.T., Gardberg A., Pereira A., et al. Ability of Bruton's tyrosine kinase inhibitors to sequester Y551 and prevent phosphorylation determines potency for inhibition of Fc receptor but not B-cell receptor signalling // *Mol Pharmacol.* 2017. Vol. 91, N 3. P. 208–219. doi: 10.1124/mol.116.107037
- 71.** Crawford J.J., Johnson A.R., Misner D.L., et al. Discovery of GDC-0853: A potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development // *J Med Chem.* 2018. Vol. 61, N 6. P. 2227–2245. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01712
- 72.** Langrish C.L., Bradshaw J.M., Francesco M.R., et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease // *J Immunol.* 2021. Vol. 206, N 7. P. 1454–1468. doi: 10.4049/jimmunol.2001130
- 73.** Kaul M., End P., Cabanski M., et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial // *Clin Transl Sci.* 2021. Vol. 14, N 5. P. 1756–1768. doi: 10.1111/cts.13005
- 74.** Herman A.E., Chinn L.W., Kotwal S.G., et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy volunteers treated with GDC-0853, a selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor // *Clin Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 103, N 6. P. 1020–1028. doi: 10.1002/cpt.1056
- 75.** Metz M., Sussman G., Gagnon R., et al. Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized phase II trial // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 11. P. 1961–1969. doi: 10.1038/s41591-021-01537-w
- 76.** Gimeno R., Ribas-Llauradó C., Pesque D., et al. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticarial patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response // *Clin Transl Allergy.* 2023. Vol. 13, N 3. P. e12227. EDN: NRBQGZ doi: 10.1002/ctt2.12227
- 77.** Ucpinar S., Smith P.F., Long L., et al. Rilzabrutinib, a reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor: Absorption, metabolism, excretion, and absolute bioavailability in healthy participants // *Clin Transl Sci.* 2023. Vol. 16, N 7. P. 1210–1219. doi: 10.1111/cts.13524
- 78.** Maurer M., Berger W., Giménez-Arnau A., et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* 2022. Vol. 150, N 6. P. 1498–1506. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.027
- 79.** Jain V., Giménez-Arnau A., Hayama K., et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks // *J Allergy Clin Immunol.* 2024. Vol. 153, N 2. P. 479–486.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007
- 80.** Carr W., Sitz K., Jain V., et al. Remibrutinib improves chronic spontaneous urticaria in patients irrespective of CU-index: Results from phase 2b study // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol. 129, Suppl. 5. P. S11. EDN: LSUIDJ doi: 10.1016/j.anai.2022.08.537
- 81.** Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357, N 19. P. 1903–1915. doi: 10.1056/NEJMoa066092

82. Katewa A., Wang Y., Hackney J.A., et al. Btk-specific inhibition blocks pathogenic plasma cell signatures and myeloid cell-associated damage in IFN α -driven lupus nephritis // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, N 7. P. e90111. doi: 10.1172/jci.insight.90111

83. Cohen S., Tuckwell K., Katsumoto T.R., et al. Fenebrutinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, phase II trial (ANDES study) // *Arthritis Rheumatol*. 2020. Vol. 72, N 9. P. 1435–1446. EDN: XSWFJF doi: 10.1002/art.41275

84. Isenberg D., Furie R., Jones N.S., et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheumatol*. 2021. Vol. 73, N 10. P. 1835–1846. doi: 10.1002/art.41811

85. Bernstein J.A., Maurer M., Saini S.S. BTK signalling: A crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2024. Vol. 153, N 5. P. 1229–1240. EDN: HFXINM doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.008

86. Saini S., Giménez-Arnau A., Hide M., et al. Fast symptom improvement and favorable safety profile with remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: REMIX-1/-2 studies // *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2023. Vol. 131, N 5. P. S230. doi: 10.1016/j.anai.2023.10.019

87. Mlynek A., Zalewska-Janowska A., Martus P., et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 6. P. 777–780. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x

88. Hawro T., Ohanyan T., Schoepke N., et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores // *Allergy*. 2017. Vol. 73, N 1. P. 251–255. doi: 10.1111/all.13271

89. Maas A., Hendriks R.W. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development // *Dev Immunol*. 2001. Vol. 8, N 3-4. P. 171–181. doi: 10.1155/2001/28962

90. Nyhoff L.E., Clark E.S., Barron B.L., et al. Bruton's tyrosine kinase is not essential for B cell survival beyond early developmental stages // *J Immunol*. 2018. Vol. 200, N 7. P. 2352–2361. doi: 10.4049/jimmunol.1701489

91. Crofford L.J., Nyhoff L.E., Sheehan J.H., Kendall P.L. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy // *Expert Rev Clin Immunol*. 2016. Vol. 12, N 7. P. 763–773. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888

92. Nyhoff L.E., Griffith A.S., Clark E.S., et al. Btk supports autoreactive B cell development and protects against apoptosis but is expendable for antigen presentation // *J Immunol*. 2021. Vol. 207, N 12. P. 2922–2932. doi: 10.4049/jimmunol.2000558

93. Torke S., Pretzsch R., Häusler D., et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease // *Acta Neuropathol*. 2020. Vol. 140, N 4. P. 535–548. doi: 10.1007/s00401-020-02204-z

REFERENCES

1. 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. EDN: YCCVNB doi: 10.1111/all.13397

2. Gonçalves M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):226–236. EDN: YLXKVF doi: 10.1111/bjd.19561

3. Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticarial that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–647. EDN: YJEFVJ doi: 10.2340/00015555-2941

4. Melé-Ninot G, Serra-Baldrich E, Curto-Barredo L, et al. Definition of recurrent chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(16):adv00267. doi: 10.2340/00015555-3633

5. Maurer M, Abuzakouk M, Bérard F, et al. The burden of chronic spontaneous urticaria is substantial: Real-world evidence from ASSURE-CSU. *Allergy*. 2017;72(12):2005–2016. doi: 10.1111/all.13209

6. Popova KY, Zaborova VA, Kurshev VV, et al. Clinical predictors of antihistamine resistance in patients with chronic spontaneous urticaria. *Russ J Allergy*. 2023;20(4):402–414. EDN: DIMFTH doi: 10.36691/RJA7951

7. Guillén-Aguinaga S, Jáuregui Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing non-sedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768

8. Maurer M, Costa C, Gimenez Arnau A, et al. Antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria remains undertreated: 2-year data from the AWARE study. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(10):1166–1175. EDN: ZTUTPO doi: 10.1111/cea.13716

9. Kaplan A, Lebwohl M, Gimenez-Arnau AM, et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389–401. EDN: LFRXKZ doi: 10.1111/all.15603

10. Konstantinou GN, Riedl MA, Valent P, et al. Urticaria and angioedema: Understanding complex pathomechanisms to facilitate patient communication, disease management, and future treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(1):94–106. EDN: YUKJKQ doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.006

11. Kolkhir P, Gimenez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. Urticaria. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z

12. Alvarado D, Maurer M, Gedrich R, et al. The anti-KIT monoclonal antibody CDX-0159 induces profound and durable mast cell suppression in a healthy volunteer study. *Allergy*. 2022;77(8):2393–2403. EDN: KVXABO doi: 10.1111/all.15262

13. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, et al. Understanding human mast cells: Lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(5):294–308. EDN: OETTCH doi: 10.1038/s41577-021-00622-y

14. Asero R, Marzano AV, Ferrucci S, et al. Co-occurrence of IgE and IgG autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Exp Immunol*. 2020;200(3):242–249. EDN: JEUSWQ doi: 10.1111/cei.13428

15. Xiang YK, Kolkhir P, Scheffel J, et al. Most patients with autoimmune chronic spontaneous urticaria also have autoallergic urticaria, but not vice versa. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2417–2425.e1. EDN: XNPDRK doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.006

16. Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(3):876–882. EDN: YFVOAX doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035

17. Cugno M, Asero R, Ferrucci S, et al. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2018;73(12):2408–2411. EDN: VHAZYR doi: 10.1111/all.13587

18. Su H, Kolkhir P, Scheffel J, et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2. *Allergy*. 2023;78(9):2537–2539. EDN: JGBWHQ doi: 10.1111/all.15734

19. 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
20. Hide M, Francis DM, Grattan CE, 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
21. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol*. 1996;106(5):1001–1006. doi: 10.1111/1523-1747.ep12338544
22. Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1α are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2020;75(12):3208–3215. EDN: KIJGPP doi: 10.1111/all.14412
23. Jang JH, Moon J, Yang EM, et al. Detection of serum IgG autoantibodies to FcεR1α by ELISA in patients with chronic spontaneous urticaria. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273415. EDN: LCLZXT doi: 10.1371/journal.pone.0273415
24. Zhou B, Li J, Liu R, et al. The role of crosstalk of immune cells in pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol*. 2022;(13):879754. EDN: VARNXK doi: 10.3389/fimmu.2022.879754
25. Borzova EY. New aspects of the pathophysiology of chronic urticaria. *Russ J Allergy*. 2012;9(5):3–9. EDN: PEIQIN doi: 10.36691/RJA671
26. Giménez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, et al. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2195–2208. EDN: KYPUGA doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.033
27. Kishimoto I, Ma N, Takimoto-Ito R, et al. Decreased peripheral basophil counts in urticaria and mouse model of oxazolone-induced hypersensitivity, the latter suggesting basopenia reflecting migration to skin. *Front Immunol*. 2022;(13):1014924. EDN: TAYEIZ doi: 10.3389/fimmu.2022.1014924
28. Grattan CE, Dawn G, Gibbs S, Francis DM. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: Diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):337–341. EDN: BEUGQH doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01589.x
29. Oliver ET, Sterba PM, Saini SS. Interval shifts in basophil measures correlate with disease activity in chronic spontaneous urticaria. *Allergy*. 2015;70(5):601–603. doi: 10.1111/all.12578
30. Kern F, Lichtenstein LM. Defective histamine release in chronic urticaria. *J Clin Invest*. 1976;57(5):1369–1377. doi: 10.1172/JCI108405
31. Oda Y, Fukunaga A, Washio K, et al. Low responsiveness of basophils via FcεR1 reflects disease activity in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(8):2835–2844. EDN: YNSKBK doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.020
32. Lourenco FD, Azor MH, Santos JC, et al. Activated status of basophils in chronic urticaria leads to interleukin-3 hyper-responsiveness and enhancement of histamine release induced by anti-IgE stimulus. *Br J Dermatol*. 2008;158(5):979–986. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08499.x
33. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA2LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. EDN: NEWKMD doi: 10.1111/all.15090
34. Steinweg SA, Gaspari AA. Rituximab for the treatment of recalcitrant chronic autoimmune urticaria. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(12):1387.
35. Chakravarty SD, Yee AF, Paget SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1354–1355. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.023
36. Combalia A, Losno RA, Prieto-González S, Mascaró JM. Rituximab in refractory chronic spontaneous urticaria: An encouraging therapeutic approach. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(4):184–188. doi: 10.1159/000487402
37. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition: An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77(8):2355–2366. doi: 10.1111/all.15261
38. Neys SF, Hendriks RW, Corneth OB. Targeting Bruton's tyrosine kinase in inflammatory and autoimmune pathologies. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):668131. doi: 10.3389/fcell.2021.668131
39. Rip J, van der Ploeg EK, Hendriks RW, Corneth OB. The role of Bruton's tyrosine kinase in immune cell signaling and systemic autoimmunity. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(1):17–62. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025184
40. Smith CI, Baskin B, Humire-Greff P, et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. *J Immunol*. 1994;152(2):557–565.
41. Weber AN, Bittner Z, Liu X, et al. Bruton's tyrosine kinase: An emerging key player in innate immunity. *Front Immunol*. 2017;(8):1454. doi: 10.3389/fimmu.2017.01454
42. Carnero Contentti E, Correale J. Current perspectives: Evidence to date on BTK inhibitors in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2022;(16):3473–3490. doi: 10.2147/DDDT.S348129
43. Zhu S, Gokhale S, Jung J, et al. Multifaceted immunomodulatory effects of the BTK inhibitors ibrutinib and acalabrutinib on different immune cell subsets-beyond B lymphocytes. *Front Cell Dev Biol*. 2021;(9):727531. EDN: MQEUSR doi: 10.3389/fcell.2021.727531
44. Alu A, Lei H, Han X, et al. BTK inhibitors in the treatment of haematological malignancies and inflammatory diseases: Mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):138. EDN: JLZNYD doi: 10.1186/s13045-022-01353-w
45. Wahl MI, Fluckiger AC, Kato RM, et al. Phosphorylation of two regulatory tyrosine residues in the activation of Bruton's tyrosine kinase via alternative receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(21):11526–11533. doi: 10.1073/pnas.94.21.11526
46. Turner H, Kinet JP. Signalling through the high-affinity IgE receptor Fc epsilon RI. *Nature*. 1999;402(6760, Suppl):B24–B30. doi: 10.1038/35037021
47. Bradshaw JM. The Src, Syk, and Tec family kinases: Distinct types of molecular switches. *Cell Signal*. 2010;22(8):1175–1184. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.03.001
48. Rawlings DJ, Scharenberg AM, Park H, et al. Activation of BTK by a phosphorylation mechanism initiated by SRC family kinases. *Science*. 1996;271(5250):822–825. doi: 10.1126/science.271.5250.822
49. Rozkiewicz D, Hermanowicz JM, Kwiatkowska I, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKIs): Review of preclinical studies and evaluation of clinical trials. *Molecules*. 2023;28(5):2400. doi: 10.3390/molecules28052400

50. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1):57. doi: 10.1186/s12943-018-0779-z
51. Satterthwaite AB, Li Z, Witte ON. Btk function in B cell development and response. *Semin Immunol*. 1998;10(4):309–316. doi: 10.1006/smim.1998.0123
52. Khan WN, Sideras P, Rosen FS, Alt FW. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function in mice and man. *Ann NY Acad Sci*. 1995;(764):27–38. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb55802.x
53. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. 2021;164(4):722–736. doi: 10.1111/imm.13416
54. Rip J, de Bruijn MJ, Appelman MK, et al. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease. *Front Immunol*. 2019;(10):95. doi: 10.3389/fimmu.2019.00095
55. Kong W, Deng W, Sun Y, et al. Increased expression of Bruton's tyrosine kinase in peripheral blood is associated with lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):43–49. doi: 10.1007/s10067-017-3717-3
56. Corneth OB, Verstappen GM, Paulissen SM, et al. Enhanced Bruton's tyrosine kinase activity in peripheral blood B lymphocytes from patients with autoimmune disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1313–1324. doi: 10.1002/art.40059
57. Robak E, Robak T. Bruton's kinase inhibitors for the treatment of immunological diseases: Current status and perspectives. *J Clin Med*. 2022;11(10):2807. doi: 10.3390/jcm11102807
58. Hantschel O, Rix U, Schmidt U, et al. The Btk tyrosine kinase is a major target of the Bcr-Abl inhibitor dasatinib. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(33):13283–13288. EDN: MMRISH doi: 10.1073/pnas.0702654104
59. Kneidinger M, Schmidt U, Rix U, et al. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood*. 2008;111(6):3097–3107. doi: 10.1182/blood-2007-08-104372
60. Kaptein A, de Bruin G, Emmelot-van Hoek M, et al. Potency and selectivity of BTK inhibitors in clinical development for B-cell malignancies. *Blood*. 2018;132(Suppl. 1):1871. doi: 10.1182/blood-2018-99-109973
61. Regan JA, Cao Y, Dispenza MC, et al. Ibrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor used for treatment of lymphoproliferative disorders, eliminates both aeroallergen skin test and basophil activation test reactivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):875–879. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.013
62. Dispenza MC, Krier-Burris RA, Chhiba KD, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition effectively protects against human IgE-mediated anaphylaxis. *J Clin Invest*. 2020;130(9):4759–4770. doi: 10.1172/JCI138448
63. Ellmeier W, Abramova A, Schebesta A. Tec family kinases: Regulation of FcεRI-mediated mast-cell activation. *FEBS J*. 2011;278(12):1990–2000. doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08073.x
64. Suresh R, Dunnam C, Vaidya D, et al. The BTK inhibitor acalabrutinib reduces or eliminates clinical reactivity during oral challenge to peanut in allergic adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):AB221. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.688
65. MacGlashan DJ, Honigberg LA, Smith A, et al. Inhibition of IgE-mediated secretion from human basophils with a highly selective Bruton's tyrosine kinase, Btk, inhibitor. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(4):475–479. doi: 10.1016/j.intimp.2010.12.018
66. Smiljkovic D, Blatt K, Stefanzl G, et al. BTK inhibition is a potent approach to block IgE-mediated histamine release in human basophils. *Allergy*. 2017;72(11):1666–1676. doi: 10.1111/all.13166
67. Angst D, Gessier F, Janser P, et al. Discovery of LOU064 (remibrutinib), a potent and highly selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *J Med Chem*. 2020;63(10):5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916
68. Pulz R, Angst D, Eichlisberger D, Cenni B. *Remibrutinib, a novel Bruton's tyrosine kinase inhibitor, exhibits improved target selectivity and potency in vitro*. EP00896. Poster presented at: 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022; Amsterdam, Netherlands; 2022.
69. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): A phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892–901. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00224-5
70. Bender AT, Gardberg A, Pereira A, et al. Ability of Bruton's tyrosine kinase inhibitors to sequester Y551 and prevent phosphorylation determines potency for inhibition of Fc receptor but not B-cell receptor signaling. *Mol Pharmacol*. 2017;91(3):208–219. doi: 10.1124/mol.116.107037
71. Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: A potent, selective, and noncovalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor in early clinical development. *J Med Chem*. 2018;61(6):2227–2245. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01712
72. Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. *J Immunol*. 2021;206(7):1454–1468. doi: 10.4049/jimmunol.2001130
73. Kaul M, End P, Cabanski M, et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. *Clin Transl Sci*. 2021;14(5):1756–1768. doi: 10.1111/cts.13005
74. Herman AE, Chinn LW, Kotwal SG, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy volunteers treated with GDC-0853, a selective reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):1020–1028. doi: 10.1002/cpt.1056
75. Metz M, Sussman G, Gagnon R, et al. Fenebrutinib in H(1) antihistamine-refractory chronic spontaneous urticaria: A randomized phase II trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1961–1969. doi: 10.1038/s41591-021-01537-w
76. Gimeno R, Ribas-Llauradó C, Pesque D, et al. Remibrutinib inhibits hives effector cells stimulated by serum from chronic urticarial patients independently of FcεR1 expression level and omalizumab clinical response. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(3):e12227. EDN: NRBQGZ doi: 10.1002/ctt2.12227
77. Ucpinar S, Smith PF, Long L, et al. Rilzabrutinib, a reversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor: Absorption, metabolism, excretion, and absolute bioavailability in healthy participants. *Clin Transl Sci*. 2023;16(7):1210–1219. doi: 10.1111/cts.13524
78. Maurer M, Berger W, Giménez-Arnau A, et al. Remibrutinib, a novel BTK inhibitor, demonstrates promising efficacy and safety in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1498–1506. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.027
79. Jain V, Giménez-Arnau A, Hayama K, et al. Remibrutinib demonstrates favorable safety profile and sustained efficacy in chronic spontaneous urticaria over 52 weeks. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(2):479–486.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2023.10.007
80. Carr W, Sitz K, Jain V, et al. Remibrutinib improves chronic spontaneous urticaria in patients irrespective of CU-index: Results from phase 2b study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(Suppl. 5):S11. EDN: LSUIDJ doi: 10.1016/j.anai.2022.08.537

- 81.** Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1903–1915. doi: 10.1056/NEJMoa066092
- 82.** Katewa A, Wang Y, Hackney JA, et al. Btk-specific inhibition blocks pathogenic plasma cell signatures and myeloid cell-associated damage in IFN α -driven lupus nephritis. *JCI Insight.* 2017;2(7):e90111. doi: 10.1172/jci.insight.90111
- 83.** Cohen S, Tuckwell K, Katsumoto TR, et al. Fenebrutinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, phase II trial (ANDES study). *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(9):1435–1446. EDN: XSWFJF doi: 10.1002/art.41275
- 84.** Isenberg D, Furie R, Jones NS, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: Results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1835–1846. doi: 10.1002/art.41811
- 85.** Bernstein JA, Maurer M, Saini SS. BTK signalling: A crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(5):1229–1240. EDN: HFXINM doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.008
- 86.** Saini S, Giménez-Arnau A, Hide M, et al. Fast symptom improvement and favorable safety profile with remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: REMIX-1/-2 studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(5):S230. doi: 10.1016/j.anai.2023.10.019
- 87.** Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, et al. How to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy.* 2008;63(6):777–780. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01726.x
- 88.** Hawro T, Ohanyan T, Schoepke N, et al. Comparison and interpretability of the available urticaria activity scores. *Allergy.* 2017;73(1):251–255. doi: 10.1111/all.13271
- 89.** Maas A, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development. *Dev Immunol.* 2001;8(3-4):171–181. doi: 10.1155/2001/28962
- 90.** Nyhoff LE, Clark ES, Barron BL, et al. Bruton's tyrosine kinase is not essential for B cell survival beyond early developmental stages. *J Immunol.* 2018;200(7):2352–2361. doi: 10.4049/jimmunol.1701489
- 91.** Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(7):763–773. doi: 10.1586/1744666X.2016.1152888
- 92.** Nyhoff LE, Griffith AS, Clark ES, et al. Btk supports autoreactive B cell development and protects against apoptosis but is expendable for antigen presentation. *J Immunol.* 2021;207(12):2922–2932. doi: 10.4049/jimmunol.2000558
- 93.** Torke S, Pretzsch R, Häusler D, et al. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase interferes with pathogenic B-cell development in inflammatory CNS demyelinating disease. *Acta Neuropathol.* 2020;140(4):535–548. doi: 10.1007/s00401-020-02204-z

ОБ АВТОРАХ

* **Елисютина Ольга Гурьевна**, д-р мед. наук;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Феденко Елена Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Ильина Наталья Ивановна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3556-969X;
eLibrary SPIN: 6715-5650;
e-mail: instimmun@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med);
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-4609-2591;
eLibrary SPIN: 9567-1894;
e-mail: el-olga@yandex.ru

Elena S. Fedenko, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
ORCID: 0000-0003-3358-5087;
eLibrary SPIN: 5012-7242;
e-mail: efedks@gmail.com

Natalia I. Ilina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-3556-969X;
eLibrary SPIN: 6715-5650;
e-mail: instimmun@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author