

## ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ОМАЛИЗУМАБОМ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЫ

*Анжелика Викторовна Пономарева*<sup>1✉</sup>, *Ольга Викторовна Шаталова*<sup>2</sup>,  
*Ольга Викторовна Разваляева*<sup>3</sup>

Волгоградский государственный медицинский университет,  
<sup>1,2</sup> кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии;  
<sup>3</sup> кафедре внутренних болезней, Волгоград, Россия

<sup>1✉</sup> angelvr@yandex.ru, <sup>2</sup> shov\_med@mail.ru, <sup>3</sup> olgavr1501@gmail.com

**Аннотация.** До сих пор остается много вопросов о возможности прогнозирования ответа организма пациента с тяжелой хронической спонтанной крапивницей на проведение терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Наше исследование подтверждает, что уровень общего IgE у «неатопиков» можно рассматривать как надежный биомаркер, прогнозирующий ответ на омализумаб.

**Ключевые слова:** хроническая спонтанная крапивница, омализумаб, IgE, атопия

Более 50 миллионов человек во всем мире страдают от хронической спонтанной крапивницы (ХСК) – заболевания, которое вследствие длительного и упорного течения болезни, выраженного зуда, косметических проблем, оказывает негативное влияние на различные аспекты качества жизни, такие как сон, учеба и работа, повседневная и социальная жизнь, отношения [1–3].

Другим аспектом, как одной из актуальных медико-социальных проблем, является интенсивный рост заболеваемости ХСК (особенно как состояние, после перенесённой новой инфекции COVID-19), часто встречающейся резистентностью к традиционным методам терапии, финансовой нагрузкой на систему здравоохранения и пациентов.

Крапивница – это группа заболеваний, характеризующаяся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотёков [4]. Распространённость крапивницы в популяции – 15–25 %, при этом у 1/4 выявляется хроническая форма заболевания [5, 6], т. е. с сохранением симптомов (зудящих волдырей и/или ангиоотёков) более 6 недель. Существуют не только региональные, но и гендерные, возрастные различия в распространённости заболевания: так, азиатские исследования пока-

зали более высокую частоту случаев ХК (1,4 %), чем в Европе (0,5 %) и США (0,1 %). У женщин ХК встречалась несколько чаще, чем у мужчин, тогда как среди детей до 15 лет гендерных различий в распространённости не обнаружено – 1,0 и 1,1 % у девочек и мальчиков соответственно. В нескольких исследованиях по изучению временных трендов показан рост распространённости ХК с течением времени [7].

ХСК является наиболее частым клиническим фенотипом хронической крапивницы (встречается у 2 из 3 пациентов с ХК), может сопровождаться ангиоотёками или протекать без них [4]. По данным М. Mauger и соавт., распространённость ХСК в популяции составляет 0,5–1 % [8]. При ХСК специфический триггер отсутствует, но можно выявить коморбидные заболевания и состояния, указывающие на вероятный патомеханизм.

Физиопатология ХСК до сих пор полностью не выяснена, но роль активированных тучных клеток, которые выделяют целый ряд медиаторов (гистамин, фактор некроза опухоли и протеазы), провоспалительных цитокинов и базофилов в формировании уртикарий бесспорна. На сегодняшний день у пациентов с ХСК

хорошо изучены два механизма патологической активации тучных клеток и базофилов, опосредуемые через высокоаффинные рецепторы к иммуноглобулину E (FcεRI) [8]. Аутоиммунный патомеханизм основан на наличии циркулирующего гистамин-высвобождающего иммуноглобулина (Ig) G, направленного против FcεRI на тучных клетках и базофилах или мембраносвязанном IgE. Кроме этого, в настоящее время определены ауто-IgE-антитела более чем к 200 аутоаллергенам (например, тиреопероксидазе, интерлейкину 24, тиреоглобулину, двухспиральной (нативной) ДНК, тканевому фактору и др.) [9, 10–12], все они являются функциональными, и сшивание FcεRI через ауто-IgE-антитела, связавшие аутоаллерген, приводит к дегрануляции тучных клеток/базофилов [13]. Патологическая активация тучных клеток при ХСК может быть также связана с «дефектами» внутриклеточных сигнальных путей, что может приводить к спонтанной дегрануляции тучных клеток/базофилов с последующим высвобождением гистамина и других белковых и липидных медиаторов [14]. Не смотря на часто встречающийся высокий и очень высокий уровень IgE, ХСК не является атопическим заболеванием, хотя атопия относительно часто встречается у пациентов с ХСК (16,9 %), и особенно в детской популяции [1].

Одна из выдвинутых теорий связана с изучением роли механизма аутоаллергии, которая находит подтверждение в результатах опубликованных исследований и положительном опыте применения анти-IgE-терапии у пациентов с хронической индуцированной крапивницей [15].

Результаты клинических исследований, проведенные в течение последних десятилетий, стали основой для применения производного рекомбинантной ДНК, – гуманизованного IgG1-каппа моноклонального антитела, омализумаба, для лечения тяжелой хронической спонтанной крапивницы [16, 17]. Омализумаб помогает предотвратить присоединение IgE к FcεRI4. Основные механизмы действия омализумаба – снижение уровня свободного IgE и понижающая регуляция экспрессии FcεRI на тучных клетках и базофилах [18, 19]. Снижение уровней FcεRI происходит в результате деградации свободных FcεRI, находящихся вне связи с IgE,

и отмены связывания IgE с FcεRI+ или FcεRII+ (CD23) клетками (В-клетками, дендритными клетками, эозинофилами и моноцитами) [19]. Как правило, большая часть пациентов отвечает на введение лекарственного препарата, при этом от 7 до 48 % пациентов с ХСК может оказаться резистентной к омализумабу [20]. Причины данной ситуации не до конца ясны, но различия в клинической реакции на лечение предполагают, что различные пути, все из которых в конечном итоге приводят к высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов, могут играть патогенетическую роль в заболевании.

Ввиду хорошо известного механизма действия омализумаба в нескольких недавних исследованиях рассматривалась потенциальная значимость IgE в патогенезе ХСК. Фактически IgE аутоантитела, специфичные для нескольких аутоантигенов, были обнаружены у пациентов с ХСК [21, 22]. Кроме того, становится все более очевидным, что пациенты с ХСК, реагирующие на омализумаб, демонстрируют более высокие уровни общего IgE, чем не реагирующие [14, 23–25].

Тем не менее учитывая, что определенная часть пациентов с ХСК, имеющих высокий уровень общего IgE, не отвечают на лечение омализумабом, до сих пор не удалось принять этот клинический лабораторный параметр в качестве прогностического фактора клинического ответа [26]. Поскольку атопический статус часто связан с повышенным уровнем общего IgE, в настоящем исследовании мы оценили роль атопического статуса в прогностической ценности уровня общего IgE для ответа на омализумаб у первичных пациентов с ХСК, наблюдаемых в нашей клинике в течение трех лет.

В исследование было включено 42 пациента с тяжелой, рефрактерной к назначению антигистаминных препаратов ХСК [средний возраст 45,3 лет (23–64 года)]; преимущественно женщины (26/16); анамнез заболевания составил 40,8 месяца (от 2 до 96 месяцев); исходный уровень по шкале UAS-7 был более 30 баллов. Все пациенты получали омализумаб 300 мг однократно каждые 4 недели в течение не менее 3 месяцев в соответствии с инструкцией к применению препарата и Федеральными клиническими рекомендациями Минздрава России. Определялся

стартовый общий IgE (норма < 100 МЕ/мл), атопический статус подтверждался по анамнезу и определению специфических IgE наиболее распространенных воздушных аллергенов, включая пыльцу (деревья, луговые и сорные травы), клещи домашней пыли, плесень, животных (кошка, собака), имеющих или не имеющих взаимосвязь с анамнезом респираторной аллергии. Определение специфических IgE к пищевым аллергенам проводилось только в случае четко указанной истории пищевой аллергии. Отсутствие ответа на омализумаб определяли как отсутствие какого-либо изменения по уровню шкалы UAS-7 (т. е. > 20 %) через 3 месяца после начала лечения. Быстрый ответ на омализумаб определяли как исчезновение или снижение количества баллов по шкале UAS-7 более чем на 50 % в течение 4 недель после первого введения препарата. Медленным ответ считался, если он регистрировался в промежутке между 1-м и 3-м месяцем после первого вве-

дения препарата. Таким образом, опираясь на результаты лечения, были выделены так называемые «ответчики» [n = 36, включая как быстрых (n = 7), так и медленных (n = 29) ответчиков] и «невосприимчивые» (n = 6). Основные клинические данные двух групп пациентов с ХСК приведены в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Анамнез заболевания в группе «ответчиков» был меньше (32,4 месяца), чем в группе «невосприимчивых» (49,2 месяца). Кроме этого, мы выделили группы пациентов с подтвержденной атопией и без нее (табл. 2). При анализе общего IgE «ответчиков» и «невосприимчивых» пациентов с ХИК, его уровень достоверно не отличался по сравнению с исходным уровнем, хотя уровни в первой группе были в среднем выше [медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), 344,6 (48; 2034) против 112,6 (11; 246) МЕ/мл соответственно; p = 0,05, U-тест Манна – Уитни].

Таблица 1

**Характеристика групп пациентов с ХСК, получающих терапию омализумабом**

Показатель	«Ответчики»	«Невосприимчивые»
Общее количество	36	6
Средний возраст, лет	43,6	46,9
Пол (мужчины/женщины)	14/22	2/4
Анамнез заболевания, месяцы	32,4	49,2
Аутоиммунный тиреоидит (%)	4 (11 %)	2 (33 %)
Наличие атопии (%)	17 (47 %)	2 (33 %)

Таблица 2

**Уровень общего IgE у пациентов с ХСК, получающих терапию омализумабом**

Показатель	«Ответчики»	«Невосприимчивые»
Общий IgE (МЕ/мл) [Ме (нижний квартиль; верхний квартиль)]	344,6 (48; 2034) n = 36	112,6 (11; 246) n = 6
Общий IgE (МЕ/мл) у «неатопиков» [Ме (нижний квартиль; верхний квартиль)]	246,2 (48; 746) n = 19	44,8 (11; 78) n = 4
Общий IgE у атопиков (МЕ/мл) [Ме (нижний квартиль; верхний квартиль)]	402,8 (66; 2034) n = 17	126,4 (24; 246) n = 2

Однако при анализе общего IgE изолированно в группе «не атопиков» были получены более высокие уровни общего IgE [246,2 (48; 746) МЕ/мл], чем у пациентов, не реагирующих на омализумаб [44 (11;78) МЕ/мл] (p < 0,01). Далее нами был выполнен анализ с использованием метода логистической регрессии, рассматривая ответ на лечение как зависимую перемен-

ную. Для оценки прогностической способности моделей использовалась С-статистика. Первоначально была установлена модель логистической регрессии для оценки роли log-трансформированного IgE в прогнозировании ответа на лечение.

Было получено статистически значимое влияние уровня IgE (p = 0,0115) с низкой про-

гностической способностью (С-статистика = 0,753). Чтобы оценить роль атопического статуса (как возможного предиктора) у пациентов с ХИК в способности IgE прогнозировать реакцию на лечение, нами была выбрана модель логистической регрессии, включая уровень log-трансформированного IgE, атопический статус и взаимодействие между уровнем общего IgE и атопическим статусом. Были получены статистически значимые результаты о его роли как предикторе эффективности антиIgE терапии ( $p = 0,01023$ ).

Далее, нами была оценена прогностическая значимость уровня общего IgE в группе «неатопиков» ( $n = 23$ ). Также были получены статистически значимые результаты ( $p = 0,024$ ) с повышенным значением С-статистики ( $c = 0,752$ ), что дает возможность с достаточно высокой точностью использовать уровень общего IgE в прогнозировании ответа на лечение омализумабом ХСК у пациентов с атопией.

Кроме всего, вышеперечисленного, анализируя атопический статус наших пациентов с ХСК, было обнаружено, что он действует как фактор, изменяющий возможность использовать уровень общего IgE в качестве прогноза ответа

на омализумаб. В то время как большинство [25/36 (69 %)] «ответчиков» на терапию омализумабом показали повышенный базовый уровень общего IgE независимо от их атопического статуса (75 % среди атопических субъектов против 58 % среди неатопических субъектов), все не реагирующие на омализумаб, показывающие уровень общего IgE выше 100 МЕ/мл, были атопическими, в то время как все «неатопики» не отвечающие показали очень низкий уровень общего IgE. Эти наблюдения косвенно подтверждают идею о том, что в ХСК омализумаб может работать путем связывания аутореактивного, функционально активного IgE.

И напротив, у пациентов, не реагирующих на препарат, могут быть жизнеспособными другие патогенные механизмы, приводящие к высвобождению гистамина.

В заключение можно сказать, что наши данные дают возможность предполагать, что уровень общего IgE может использоваться в качестве предиктора ответа на омализумаб у пациентов с неатопической хронической спонтанной крапивницей, но данное исследование будет продолжаться и будут изучаться возможные другие факторы.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров – практическим врачам / Н. И. Ильина, И. В. Данилычева, И. В. Дорофеева и др. // Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 79–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1425>
2. ASSURE-CSU: a real-world study of burden of disease in patients with symptomatic chronic spontaneous urticarial / K. Weller, M. Maurer, C. Grattan et al. // Clin Transl Allergy. 2015. No 5. P. 29.
3. ATTENTUS, a German survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice / M. Maurer, P. Staubach, U. Raap et al. // Br J Dermatol. 2016. No 174. P. 892–894.
4. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 352 с. (Серия «Клинические рекомендации»).
5. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up / C. Antia, K. Vaquerizo, A. Korman et al. // J Am Acad Dermatol. 2018. Vol. 79, no 4. P. 599–614. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.020
6. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update / J. A. Bernstein, D. M. Lang, D. A. Khan et al. // J Allergy Clin Immunol. 2014. Vol. 133, no 5. P. 1270–1277. doi: 10.1016/j.jaci.2014.02.036
7. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis / J. Fricke, G. Ávila, T. Keller et al. // Allergy. 2020. Vol. 75, no 2. P. 423–432. doi: 10.1111/all.14037
8. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020 / M. Maurer, K. Eyerich, S. Eyerich et al. // Int Arch Allergy Immunol. 2020. Vol. 181, no 5. P. 321–333. doi: 10.1159/000507218
9. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria / O. Schmetzer, E. Lakin, F. A. Topal et al. // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 142, no 3. P. 876–882. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035
10. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? / S. Altrichter, H. J. Peter, D. Pisarevskaja et al. // PLoS One. 2011. Vol. 6, no 4. P. e14794. doi: 10.1371/journal.pone.0014794

11. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients / Y. Hatada, J. Kashiwakura, K. Hayama et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* 2013. Vol. 161, Suppl 2. P. 154–158. doi: 10.1159/000350388
12. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticaria / M. Cugno, R. Asero, S. Ferrucci et al. // *Allergy.* 2018. Vol. 73, no 12. P. 2408–2411. doi: 10.1111/all.13587
13. Bracken S. J., Abraham S., MacLeod A. S. Autoimmune Theories of chronic spontaneous urticaria // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627
14. Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more / R. Asero, A. Tedeschi, A. V. Marzano, M. Cugno // *Expert Rev Clin Immunol* 2016. No 12. P. 229–231.
15. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence / M. Maurer, M. Metz, R. Brehler et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, No 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
16. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticarial / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. // *Allergy.* 2018. No 73. P. 1393–1414.
17. Effectiveness of omalizumab in adolescent and adult patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria: a systematic review of 'real-world' evidence / J. A. Bernstein, A. Kavati, M. D. Tharp et al. // *Expert Opin Biol Ther.* 2018. No 18. P. 425–448.
18. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria / A. P. Kaplan, A. M. Giménez-Arnau, S. S. Saini // *Allergy.* 2017. Vol. 72, no 4. P. 519–533. doi: 10.1111/all.13083
19. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function / L. A. Beck, G. V. Marcotte, D. MacGlashan et al. // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, no 3. P. 527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
20. Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment / R. Asero, S. Ferrucci, G. Casazza et al. // *Allergy.* 2019. No 74(8). P. 1561–1563. doi: 10.1111/all.13754.
21. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticarial / O. Schmetzer, E. Lakin, F. A. Topal et al. // *J Allergy Clin Immunol* 2018. No 142. P. 876–882.
22. Elevated IgE to tissue factor and thyroglobulin are abated by omalizumab in chronic spontaneous urticarial / M. Cugno, R. Asero, S. Ferrucci et al. // *Allergy* 2018. No 4. doi: 10.1111/all.13587.
23. The clinical response to omalizumab in CSU patients is linked to and predicted by IgE levels and their change / R. Ertas, K. Ozyurt, M. Atasoy et al. // *Allergy.* 2018. No 73. P. 705–712.
24. Serum IgE as an immunological marker to predict response to omalizumab treatment in symptomatic chronic urticarial / M. D. Straesser, D. Oliver, T. Palacios et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. No 6. P. 1386–1388.
25. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab / K. Weller, T. Ohanyan, T. Hawro et al. // *Allergy.* 2018. No 4. doi: 10.1111/all.13586.
26. Predictors of response to omalizumab and relapse in chronic spontaneous urticaria: a study of 470 patients / A. V. Marzano, G. Genovese, G. Casazza et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. No 33 (5). P. 918–924. doi: 10.1111/jdv.15350.

**Информация об авторах:**

*А. В. Пономарева* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета

*О. В. Шталова* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета

*О. В. Разваляева* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Волгоградского государственного медицинского университета

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

Статья поступила в редакцию 22.10.2021;  
одобрена после рецензирования 25.11.2021;  
принята к публикации 02.12.2021