

## **ВЛИЯНИЕ ВНУТРИКОЖНОЙ АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИИ НА ФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИЮ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**

**АЛЯХНОВИЧ Н.С., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г., ЯНЧЕНКО В.В.**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №6. – С. 70-78.

## **THE EFFECT OF INTRACUTANEOUS AUTOSERUMHISTAMINOTHERAPY ON THE LYMPHOCYTES PHENOTYPE AND THE CONCENTRATION OF IMMUNOGLOBULINS IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA**

**ALIAKHNOVICH N.S., VELICHYNSKAYA V.G., YANCHANKA U.V.**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(6):70-78.

### **Резюме.**

Цель – оценить влияние внутрикожной аутосерогистаминотерапии на экспрессию лимфоцитами крови низко-аффинного рецептора IgE (CD23; FcεRII), CD19 (основного маркера В-лимфоцитов), CD40 (маркера активации В-лимфоцитов) и концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, Е у пациентов с хронической крапивницей. Материал и методы. В исследовании участвовали 20 пациентов (5 – с холодовой крапивницей и 15 – с хронической спонтанной крапивницей) и 13 здоровых добровольцев. Определялась экспрессия CD23, CD19, CD40 на лимфоцитах крови и концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови, а также влияние аутосерогистаминотерапии на изменение этих показателей. Сыворотку крови для лечения забирали при обострении заболевания или после провокации холодовой пробой, добавляли гистамина дигидрохлорид и после прекращения высыпаний вводили внутрикожно, чередуя точки, начиная с 0,1 до 0,4 мл в течение 10 дней (инструкция по применению №047-0614 МЗ РБ).

Результаты. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия индуцировала клиническую ремиссию у пациентов с хроническими крапивницами и снижала повышенное количество CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,017$ ), у пациентов с холодовой крапивницей – снижала количество CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,043$ ). В группе пациентов с повышением CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов аутосыворотка с гистамином нормализовала увеличенное количество CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,015$ ). Концентрация IgA в крови при холодовой крапивнице после внутрикожной аутосерогистаминотерапии достоверно повышалась с 2,3 до 2,6 г/л ( $p=0,04$ ). У пациентов с холодовой крапивницей средняя концентрация иммуноглобулина Е составила 820 МЕ/мл, с хронической спонтанной крапивницей – 657 МЕ/мл. При хронической спонтанной крапивнице IgG в среднем был повышен до 19,1 г/л и оставался повышенным до 18,0 г/л после аутосерогистаминотерапии.

Закключение. Внутрикожная аутосерогистаминотерапия индуцировала клиническую ремиссию и оказывала положительное влияние на фенотип лимфоцитов крови, снижая повышенное количество CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов при хронических крапивницах и CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов при холодовой крапивнице. Установлено значительное повышение концентрации IgE в сыворотке крови у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей, умеренное повышение IgG – с хронической спонтанной крапивницей. Под влиянием аутосерогистаминотерапии повышалась концентрация иммуноглобулина А при холодовой крапивнице.

*Ключевые слова:* CD19, CD23, CD19, CD40, хроническая крапивница, иммуноглобулины А, М, G, Е.

### **Abstract.**

Objectives. To assess the effect of autoserumhistaminotherapy on the blood low affinity IgE receptor (CD23; FcεRII), CD19 (B-lymphocytes main marker), CD40 (B-lymphocytes activation marker) expression on lymphocytes and

immunoglobulins A, M, G, E levels in patients with chronic urticaria.

**Material and methods.** The study involved 20 patients (5 – with cold urticaria and 15 – with chronic unspecified urticaria) and 13 healthy volunteers. The expression of CD23, CD19, CD40 and A, M, G, E serum immunoglobulins levels were determined, as well as the change in these parameters under the influence of a autoserumhistaminotherapy. The blood serum for treatment was taken during the exacerbation of the disease or after the provocation, histamine dihydrochloride was added and when the rash disappeared was injected intradermally, alternating points starting from 0.1 to 0.4 ml for 10 days (Instructions for use No. 047-0614 of the Ministry of Health of the Republic of Belarus).

**Results.** The groups of patients with an increase or decrease of CD23<sup>+</sup>-lymphocytes were distinguished. Autoserum with histamine normalized the increased level of CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-lymphocytes ( $p=0.017$ ) in patients with chronic urticaria, decreased the level of CD23<sup>+</sup>-lymphocytes in cold urticaria ( $p=0.043$ ), reduced the number of CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-lymphocytes in the group with the increased expression of CD23 on lymphocytes in unspecified urticaria. In patients with chronic urticaria, the level of immunoglobulin E 6.7-7 times exceeded the norm. In case of unspecified urticaria, IgG exceeded the norm by 22.7% and remained elevated by 33.8% after autoserumhistaminotherapy. The concentration of IgA in the blood in case of cold urticaria after autoserumhistaminotherapy increased significantly ( $p<0.05$ ).

**Conclusions.** Autoserumhistaminotherapy had a positive effect on the phenotype of blood lymphocytes, reducing the increased number of CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-lymphocytes in chronic urticaria and the number of CD23<sup>+</sup>-lymphocytes in cold urticaria. A significant increase in the blood serum of IgE concentration was found in patients with chronic urticaria, a moderate increase of IgG was revealed in patients with unspecified urticaria. Under the influence of autoserumhistaminotherapy, the concentration of immunoglobulin A increased.

**Key words:** CD19, CD23, CD19, CD40, chronic urticaria, immunoglobulins A, M, G, E.

Крапивницы относятся к распространенному виду аллергопатологии, клинически проявляющемуся зудящими волдырями вследствие повышенной чувствительности клеток кожи к аллергенам и неспецифическим агентам [1].

Если крапивница рецидивирует до 6 недель, она условно обозначается острой, если дольше, то хронической [1]. Учитывая согласительный документ Европейских обществ аллергологов, дерматологов и иммунологов и Всемирной организации аллергии «EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria» в редакции 2013 и 2017 года, хроническую крапивницу подразделяют на спонтанную (с известной причиной, например – аутоиммунную, и с неизвестной причиной) и индуцированную, к последней относят дермографизм, холодовую, солнечную, тепловую, холинергическую, контактную, аквагенную крапивницы, а также крапивницу вследствие сдавления и вибрации [2].

Выделяют также аллергические крапивницы, протекающие по иммунным механизмам; псевдоаллергические (неспецифические), характеризующиеся прямым (неиммунным) выделением медиаторов; хронические спонтанные, часто ассоциированные с сопутствующими заболеваниями, в том числе аутоиммунными процессами [1].

В патогенезе хронической аллергической крапивницы играют роль немедленные и замедленные реакции. Специфические к аллергену иммуноглобулины (Ig) классов E, A, M, G обуславливают быстрый (секунды-часы) ответ по типу анафилактической (чаще) или иммунокомплексной (реже) реакции. Кроме того, описаны гранулоцит- и тромбоцит-опосредованные механизмы крапивниц. К антирецепторному механизму немедленного типа можно отнести аутоиммунную крапивницу, когда IgG-антитела к рецепторам активируют базофил и тучную клетку через FcεRI или аллергенспецифический IgE (тип IIb), и аутоаллергическую, когда вырабатываются антитела IgE к собственным белкам, например, тиреопероксидазе (I тип) (рис. 1) [3]. Если образовалось антитело к собственным структурам (рецепторы, иммуноглобулины), эта структура является аутоантигеном. Следует отметить, что это может возникать только в случае мутации собственного белка или стойкого присоединения к нему гаптена, приводящее к появлению новой антигенной детерминанты.

Редко встречаются отсроченные (4-12 часов), поздние (12-24 часа) и замедленные (более 24 часов) аллергические механизмы крапивниц, последние относятся к Т-клеточному ответу на аллерген [1].

Ключевым звеном гуморального типа ал-

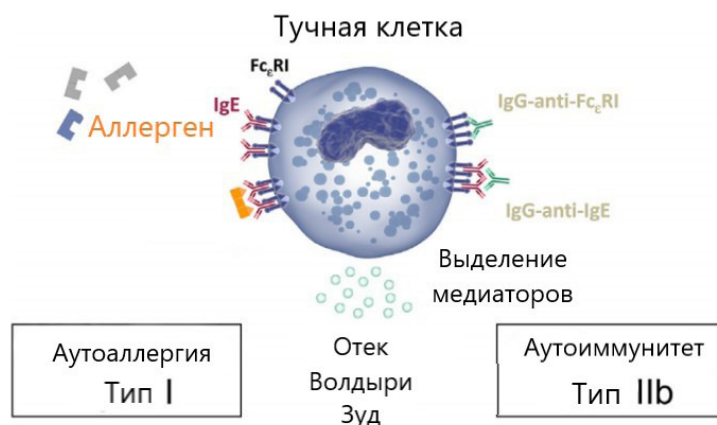


Рисунок 1 – Типы аутоиммунного механизма хронической крапивницы [3].

лергической реакции являются антитела и продуцирующие их В-лимфоциты и плазмоциты.

Анафилактический тип аллергической реакции опосредуется IgE, который необходим для быстрой специфической реакции организма на антиген, а не для «развития аллергии». Две основные функции IgE – противопаразитарный и противогельминтный иммунитет слизистых оболочек и участие в анафилактических реакциях [4]. Важное значение имеют научные работы, которые посвящены изучению клеток, несущих мембраносвязанный иммуноглобулин E при аллергических заболеваниях [5]. По нашему мнению, IgE – индикатор опасности антигена, требующий от организма незамедлительного ответа со стороны системы иммунитета.

Регуляция синтеза IgE – многостадийный процесс, влияющий на развитие и функционирование лейкоцитов. Одним из примеров является протеолитическое расщепление внеклеточного и трансмембранного домена мембраносвязанного IgE [6]. Влияние на синтез IgE оказывает ADAM10 (A disintegrin and metalloproteinase 10) – фермент металлопротеиназа, которая расщепляет CD23 – мембраносвязанный низкоаффинный рецептор IgE. Вследствие этого процесса возникает растворимая форма CD23 (soluble CD23, sCD23). Параллельное взаимодействие sCD23 с мембраносвязанным IgE и CD21 приводит к стимулированию продукции IgE (рис. 2) [7]. Следовательно, количество sCD23, ADAM10 и В-лимфоцитов в крови, несущих на мембране IgE, оказывает влияние на синтез реактивных IgE-антител [6, 7].

Синтез IgE инициируется специфическим аллергеном и регулируется интерлейкинами 4, 10, 13, интерфероном-гамма [4, 7, 8].

Учитывая, что IgE-опосредованная актива-

ция базофилов и тучных клеток – основной механизм в патогенезе аллергических крапивниц [8], актуально исследование фенотипических характеристик лимфоцитов и уровней иммуноглобулинов в крови у таких пациентов.

Хроническая крапивница характеризуется упорными высыпаниями и часто не отвечает на стандартные протоколы лечения антигистаминными лекарственными средствами. Внутрикожная аутосеротерапия – клинически эффективный метод лечения, основанный на введении аутологичной сыворотки, забранной в период обострения аллергического заболевания или после проведения провокационных проб с причинно-значимыми аллергенами [9, 10]. Принципиально важно подчеркнуть введение аутосыворотки с гистамином внутрикочно, прямо к месту нахождения макрофагов, дендритных клеток и других активных клеток иммунитета, в отличие от внутримышечного способа введения, иногда применяющегося в медицине [11]. При необходимости усиления эффекта аутосеротерапии, невозможности забора крови при обострении или проведении лечения в период ремиссии эффективно добавление 0,1%-раствора гистамина дигидрохлорида к аутологичной сыворотке. Совокупность собственных биологически активных медиаторов аллергии, связавшихся с гистамином, стимулирует десенсибилизацию и подавление гиперчувствительности. Установлено появление антимедиаторных, антиидиотипических, антицитокиновых антител после проведения аутосерогистаминотерапии [1, 12].

Метод внутрикочной аутосеротерапии успешно внедрен в практическое здравоохранение (инструкция по применению №047-0614, утверждена Министерством Здравоохранения

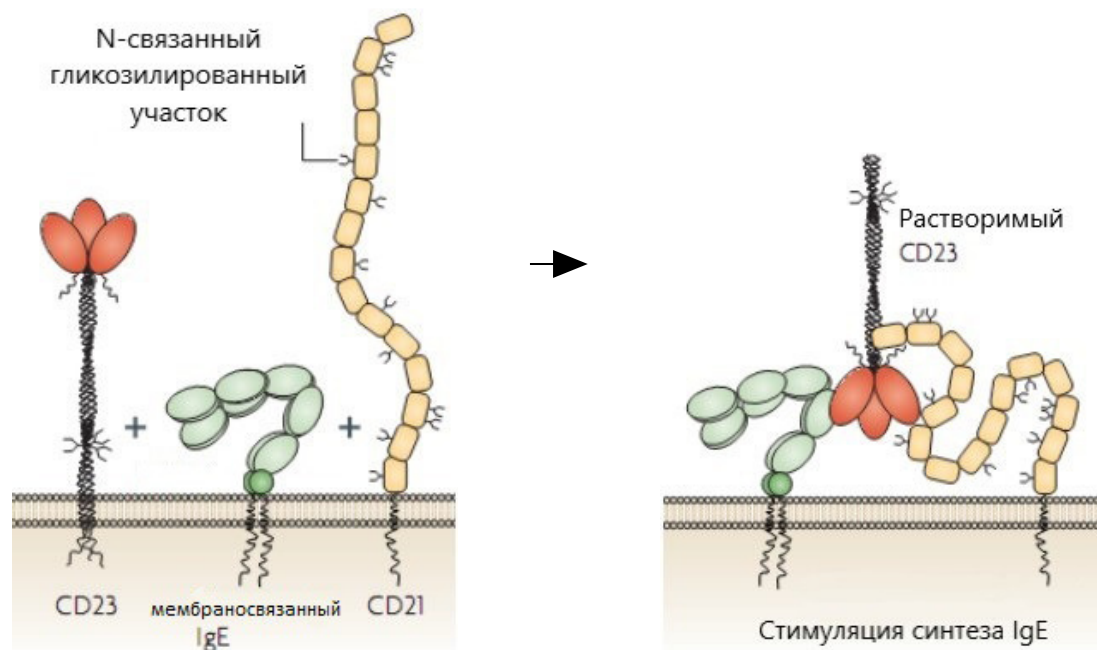


Рисунок 2 – Стимуляция синтеза иммуноглобулина E [7].

Республики Беларусь в 2014 году) и используется в Республике Беларусь в клинике Витебского государственного медицинского университета, в том числе для лечения пациентов с хронической крапивницей.

Цель исследования – оценить влияние внутрикожной аутосерогистаминотерапии на экспрессию лимфоцитами крови низкоаффинного рецептора IgE (CD23; FcεRII), CD19 (основного маркера В-лимфоцитов), CD40 (маркера активации В-лимфоцитов) и концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, Е у пациентов с хронической крапивницей.

## Материал и методы

На базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы обследованы 20 пациентов. Из них 5 пациентов (4 женщины, 1 мужчина) страдали холодовой крапивницей, средний возраст – 51 (45-58) год; 15 человек – хронической спонтанной крапивницей (13 женщин, 2 мужчин), средний возраст – 39 (18-58) лет. В качестве группы контроля в исследование было включено 13 здоровых добровольцев (10 женщин, 3 мужчин), средний возраст – 49 (38-57) лет. Опытная и контрольная группы статистически не различались по полу и возрасту.

Диагноз участникам исследования устанавливался в соответствии с рекомендациями со-

гласительных документов по крапивнице и ангиоотеку [2, 13].

Сопутствующие аллергические заболевания наблюдались у 12 пациентов (из них у 4 отмечалось два и более заболевания). У 6 обследованных была бронхиальная астма, 4 пациента страдали аллергическим ринитом, 6 человек отмечали лекарственную аллергию и 1 – пищевую непереносимость по анамнезу.

Фенотипирование лимфоцитов проводили всем пациентам до начала аутосерогистаминотерапии и после ее окончания. Использовали моноклональные антитела CD19, CD23, CD40, меченные флуорофорами (ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь), проточный цитометр Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США).

Концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е в сыворотке крови исследовали с использованием тест-систем компании Abbott на биохимическом анализаторе ARCHITECT c4000.

Пациентов лечили аутосывороткой с добавлением 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида, производство Россия. Зарегистрирован в Республике Беларусь на момент исследования.

При хронической неуточненной крапивнице кровь для приготовления сыворотки забирали в период обострения заболевания (наличие уртикарных элементов), у пациентов с холодовой крапивницей – после провокации (охлаждение кистей рук холодной водой). Аутосыворотку

готовили в соответствии с инструкцией по применению. К 4,5 мл полученной сыворотки крови добавляли 0,5 мл 0,1% раствора гистамина дигидрохлорида. Приготовленное биотерапевтическое лекарственное средство вносили по 0,5 мл в 10 стерильных стеклянных флаконов, укупоривали резиновыми пробками, обжимали алюминиевыми колпачками и замораживали. Аликвоты ауто-сыворотки хранили при -20°C в морозильнике до использования, но не дольше 2-х недель.

Лечение путем внутрикожного введения ауто-сыворотки начинали после купирования признаков заболевания (прекращение высыпаний). Ауто-сегистаминотерапия проводилась 1 раз в день, в течение 10 дней. Доза биотерапевтического лекарственного средства на одно введение начиналась с 0,1 мл и ежедневно увеличивалась на 0,1 мл до 0,4 мл. Введение ауто-сыворотки с гистамином проводилось в разные точки тела (предплечья, плечи, бедра, межлопаточная область, шейная область).

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием пакетов программ MS Excel, Statistica 7. С помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартиля [LQ-UQ] представлены непараметрические количественные переменные, среднего (M), доверительных интервалов [-ДИ;+ДИ] – параметрические. U-критерием Манна-Уитни сравнивались независимые переменные, T-критерием Вилкоксона – зависимые. При помощи T-test сравнивались параметрические переменные. При значении  $p < 0,05$  различия считали значимыми.

## Результаты и обсуждение

Хроническая крапивница – гетерогенное заболевание с различными вариантами патогенеза и сходными клиническими проявлениями [2, 13].

Прохождение курса внутрикожной ауто-сегистаминотерапии индуцировало клиническое улучшение – исчезали симптомы крапивницы, что является позитивным эффектом проводимого лечения [14].

Внутрикожное введение ауто-сыворотки с гистамином положительно влияло на фенотип лимфоцитов пролеченных пациентов с хроническими крапивницами. После лечения повышенное количество CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов (105 [-68; +142] клеток в 1 мкл крови) у пациентов исследуемой группы достоверно снижалось (60 [-40; +79] клеток в 1 мкл крови) (T-test:  $p=0,017$ ) до уровня

контрольной группы (50 [-13; +88] клеток в 1 мкл крови) (рис. 3).

Далее мы изучали изменения фенотипа лимфоцитов при холодовой и хронической спонтанной крапивницах до и после лечения.

Установлено, что после курса ауто-сегистаминотерапии у пациентов с холодовой крапивницей количество лимфоцитов с низкоаффинным рецептором IgE (CD23) достоверно снижалось (Wilcoxon test:  $p=0,043$ ) (табл. 1).

Обнаружена фенотипическая гетерогенность лимфоцитов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, вероятно, отражающая различные механизмы ее развития. Мы выделили две группы хронической спонтанной крапивницы по фенотипу лимфоцитов:

- с относительно повышенным количеством CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов крови;
- с относительно пониженным количеством CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов крови.

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей ауто-сегистаминотерапия оказывала иммуномодулирующий эффект, то есть абсолютное количество CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови повышалось в группе с изначально пониженным уровнем CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов и снижалось в группе с повышенным количеством CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов, хотя и не достигала статистически значимых различий (табл. 1).

CD19 молекула необходима В-лимфоцитам для усиления антигензависимого сигнала. Проведение ауто-сегистаминотерапии оказывало позитивный иммуномодулирующий эффект, который характеризовался снижением после лечения исходно повышенного, относительно медианы контроля, количества CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,015$ ) (табл. 1).

Мы предполагаем, что эта реакция лимфоцитов на внутрикожное введение ауто-сыворотки с гистамином опосредуется через H2- и H4-гистаминовые рецепторы [15, 16]. Лимфоциты крови человека содержат около 0,05 пг гистамина на клетку, в то время как другие клетки, например, фибробласты, клетки почек и яичников содержат заметно меньше гистамина (<0,008 пг на клетку) [16]. Под действием анафилотоксина C5a происходит дозозависимое высвобождение гистамина из лимфоцитов крови – до 20% от его содержания в лимфоцитах [16]. Возможно, ауто-сегистаминотерапия, по механизму обратной связи, приводит к снижению выделения гистамина клетками пациентов. Малые дозы введенного гистамина,

связываясь с H2- и H4-гистаминовыми рецепторами клеток крови и тучных клеток, подавляют дополнительное высвобождение этого медиатора аллергической реакции. Кроме того, введение гистамина с аутологичной сывороткой повышает его способность связываться с белками и стимулирует выработку противогистаминовых антител [1].

Далее мы исследовали концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с хроническими крапивницами. При сравнении концентраций иммуноглобулинов сыворотки крови между исследуемыми группами крапивниц

(холодовой и спонтанной) статистически значимых отличий не было.

Концентрации иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови у всех обследуемых пациентов находились в пределах нормы. После аутосерогистаминотерапии в группе пациентов с холодовой крапивницей иммуноглобулин А повышался ( $p=0,04$ ) (табл. 2). Известно, что иммуноглобулин А обеспечивает местный иммунитет, предотвращая адсорбцию, адгезию и репродукцию патогенов, усиливает фагоцитоз [17]. Кроме того, IgA может прямо уменьшать воспалительные ответы,

Таблица 1 – Динамика изменения фенотипа лимфоцитов после аутосерогистаминотерапии

Абсолютное количество клеток в 1 мкл крови	Хроническая крапивница						Контрольная группа Ме (LQ-UQ) (n=13)
	Холодовая Ме (LQ-UQ) (n=5)		Спонтанная с повышенным количеством CD23 <sup>+</sup> -лимфоцитов, Ме (LQ-UQ) (n=10)		Спонтанная с пониженным количеством CD23 <sup>+</sup> -лимфоцитов, Ме (LQ-UQ) (n=5)		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
CD23 <sup>+</sup> -лимфоцитов	889 (538-1202)	156* (130-497)	1446 (778-2051)	976 (748-1420)	363 (299-419)	451 (407-561)	597 (257-1483)
CD19 <sup>+</sup> -лимфоцитов	254 (224-300)	141 (139-200)	190 (160-451)	224 (145-296)	164 (121-172)	302 (156-357)	224 (173-285)
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> -лимфоцитов	56 (33-110)	18 (7-81)	129 (90-312)	64 (52-171)	50 (27-53)	44 (30-52)	65 (10-163)
CD19 <sup>+</sup> CD40 <sup>+</sup> -лимфоцитов	119 (50-174)	27 (10-51)	105 (74-180)	65* (26-102)	78 (29-91)	78 (76-86)	59 (33-59)

Примечание: \* –  $p<0,05$  внутри групп до и после лечения (критерий Вилкоксона).

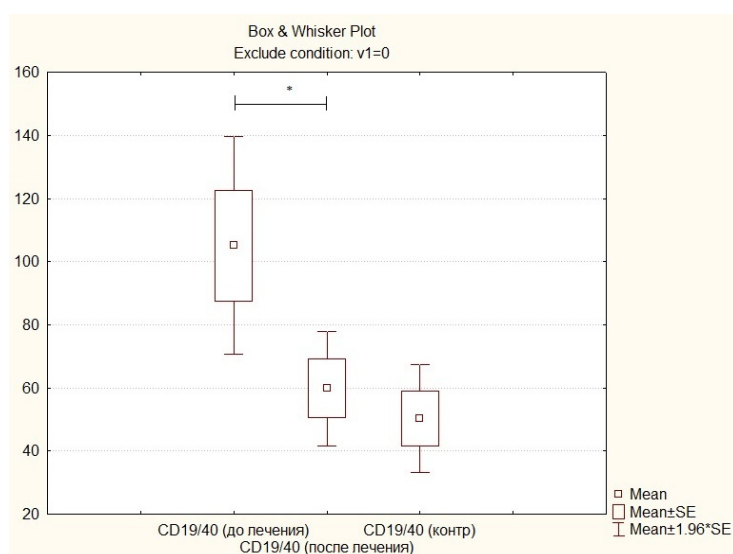


Рисунок 3 – Снижение повышенного количества CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов с хронической крапивницей после курса аутосерогистаминотерапии.

Таблица 2 – Концентрация иммуноглобулинов сыворотки крови

Показатель	Холодовая крапивница М [-ДИ; +ДИ] (n=5)		Хроническая спонтанная крапивница М [-ДИ; +ДИ] (n=15)		Норма показателя
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Иммуноглобулин А (г/л)	2,3 [-1,0; +3,5]	2,6* [1,3-4,0]	2,9 [-2,2; +3,5]	2,8 [-2,2; +3,5]	0,9-3,0
Иммуноглобулин М (г/л)	1,1 [-0,4; +1,7]	1,3 [-0,1; +2,7]	1,7 [-1,3; +2,0]	1,4 [-1,1; +1,8]	0,6-2,4
Иммуноглобулин G (г/л)	14,8 [-8,7; +20,9]	14,6 [-8,4; +20,9]	19,1 [-16,6; +21,5]	18,0 [-15,0; +21,0]	6,8-15,4
Иммуноглобулин Е общий (МЕ/мл)	820,0 [-195,3; +1444,7]	843,1 [-267,1; +1419,2]	657,2 [-449,8; +864,5]	596,2 [-398,5; +793,9]	Менее 100

Примечание: \* –  $p < 0,05$  внутри групп до и после лечения (критерий Вилкоксона).

снижая эффекторные функции клеток иммунитета через рецептор Fc $\alpha$ RI. Показана секреция IL-10 макрофагами и моноцитами и снижение выработки ими провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  под действием IgA [17].

Отклонений от нормы в концентрации сывороточного иммуноглобулина G при холодовой крапивнице не выявлено. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей исходный средний уровень иммуноглобулина G был 19,1 [-16,6; +21,5] г/л, что выше верхней границы нормы на 24%, а после аутосерогистаминотерапии немного снижался до 18,0 [-15,0; +21,0] г/л, но оставался выше верхней границы нормы на 17% (табл. 2).

Уровень иммуноглобулина Е у пациентов всех групп был значительно повышен (табл. 2), что является необязательным, но частым фактором при хронической крапивнице [4, 7]. Так у пациентов с холодовой крапивницей исходный средний уровень IgE в крови в 8,2 раза превышал норму и составил в среднем 820 [-195,3; +1444,7] МЕ/мл. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей исходная средняя концентрация IgE была 657,2 [-449,8; +864,5] МЕ/мл (табл. 2). После аутосерогистаминотерапии количество IgE существенно не изменилось в обеих исследуемых группах, оставаясь достаточно высоким.

Можно предположить, что понижение температуры усиливает способность присутствующего в крови аллергена/антигена связываться с иммуноглобулином Е на В-лимфоцитах, являющихся предшественниками IgE-продуцирующих плазматических клеток. У пациентов с крапивницей холод способен активировать механизм дифференцировки В-лимфоцитов и синтеза IgE,

который в дальнейшем связывается с рецепторами тучных клеток и запускает аллергениндуцированную дегрануляцию.

## Заключение

1. Внутрικοжная аутосерогистаминотерапия оказывала положительное влияние на фенотип лимфоцитов крови, снижая повышенное количество CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов при хронических крапивницах, при этом наступала клиническая ремиссия заболевания.

2. Курс внутрικοжной аутосеротерапии с гистамином приводил к уменьшению количества CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов крови у пациентов с холодовой крапивницей.

3. После аутосерогистаминотерапии наблюдалось снижение исходно повышенного, относительно медианы контроля, количества CD19<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

4. Установлено, что под влиянием аутосерогистаминотерапии у пациентов с холодовой крапивницей повышалась концентрация иммуноглобулина А в сыворотке крови.

5. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей определялось повышенное на 24% количество иммуноглобулина G в сыворотке крови, которое после курса аутосерогистаминотерапии превосходило верхнюю границу нормы на 17%.

6. У пациентов с холодовой крапивницей выявлено значительное – в 8,2 раз, а у пациентов с хронической спонтанной крапивницей – в 6,6 раз, повышение концентрации IgE в сыворотке крови.

## Литература

- Новиков, Д. К. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. для студентов учреждений высш. образования по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия» / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Минск : Выш. шк., 2019. – 495 с.
- The EAACI/GAILEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy*. – 2018 Jul. – Vol. 73, N 7. – P. 1393–1414.
- Autoimmune chronic spontaneous urticarial / P. Kolkhir [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018 Mar. – Vol. 141, N 3. – P. 1165–1166.
- Burton, O. T. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases / O. T. Burton, H. C. Oettgen // *Immunol. Rev.* – 2011 Jul. – Vol. 242, N 1. – P. 128–143.
- Выявление IgE-позитивных лейкоцитов крови синтетическим пептидом и моноклональными антителами / Н. С. Аляхнович [и др.] // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – № 2. – С. 28–34.
- Regulation of Leukocytes by TspanC8 Tetraspanins and the «Molecular Scissor» ADAM10 / A. L. Matthews [et al.] // *Front Immunol.* – 2018 Jul. – Vol. 9. – P. 1451. doi:10.3389/fimmu.2018.01451.
- Gould, H. J. IgE in allergy and asthma today / H. J. Gould, B. J. Sutton // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 205–217.
- Basophils and allergic inflammation / M. C. Siracusa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013 Oct. – Vol. 132, N 4. – P. 789–801.
- Семенова, И. В. Клиническая эффективность внутри-кожной аутосеротерапии у пациентов с пыльцевой аллергией / И. В. Семенова, Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2014. – № 1. – С. 33–41.
- Минина, Е. С. Снижение уровня IgE-антител после внутрикожной аутосеротерапии при atopической бронхиальной астме у детей / Е. С. Минина, П. Д. Новиков // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2015. – № 4. – С. 44–52.
- Patil, S. Autologous serum therapy in chronic urticaria / S. Patil, N. Sharma, K. Godse // *Indian J. Dermatol.* – 2013 May. – Vol. 58, N 3. – P. 225–226.
- Внутрикожная аутосерогистаминотерапия – высокоэффективный способ лечения аллергических заболеваний, снижающий уровень IgE-антител / Д. К. Новиков [и др.] // *Аллергология и иммунология*. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 25–28.
- Крапивница и ангиоотек : рекомендации для практ. врачей / под общ. ред. И. С. Гущина, Н. И. Ильиной. – Москва : Фармарус Принт Медиа, 2007. – 128 с.
- Новиков, Д. К. Оценка эффективности и безопасности внутрикожной аутосерогистаминотерапии при хронической спонтанной крапивнице / Д. К. Новиков, О. Г. Величинская // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2014. – № 4. – С. 70–78.
- T lymphocytes as a target of histamine action / T. Kmiecik [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012 Feb. – Vol. 8, N 1. – P. 154–161.
- Macrophages and lymphocytes: alternative sources of histamine / G. Zwadlo-Klarwasser [et al.] // *Agents Actions*. – 1994 Jun. – Vol. 41. – P. C99–C100.
- Gloudemans, A. K. Potential of immunoglobulin A to prevent allergic asthma / A. K. Gloudemans, B. N. Lambrecht, H. H. Smits // *Clin. Dev. Immunol.* – 2013. – Vol. 2013. – 542091.

Поступила 01.07.2020 г.

Принята в печать 11.12.2020 г.

## References

- Novikov DK, Novikov PD, Titova ND. Clinical Immunology and Allergology: ucheb. dlia studentov uchrezhdenii vyssh obrazovaniia po spetsial'nostiam «Lechebnoe delo», «Pediatriia». Minsk, RB: Vysh shk; 2019. 495 p. (In Russ.)
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GAILEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018 Jul;73(7):1393-1414. doi: 10.1111/all.13397
- Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticarial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Mar;141(3):1165-6.
- Burton OT, Oettgen HC. Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):128-43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01024.x
- Aliakhnovich NS, Ianchenko VV, Asirian EG, Martinovich VP, Golubovich VP. Detection of IgE-positive blood leukocytes with synthetic peptide and monoclonal antibodies. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2016;(2):28-34. (In Russ.)
- Matthews AL, Koo CZ, Szyroka J, Harrison N, Kanhere A, Tomlinson MG. Regulation of Leukocytes by TspanC8 Tetraspanins and the «Molecular Scissor» ADAM10. *Front Immunol*. 2018 Jul 2;9:1451. doi: 10.3389/fimmu.2018.01451
- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar;8(3):205-17. doi: 10.1038/nri2273
- Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;132(4):789-801. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046.
- Semenova IV, Vykhristenko LR, Novikov DK. Clinical efficacy of intradermal autoserum therapy in patients with pollen allergy. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2014;(1):33-41. (In Russ.)
- Minina ES, Novikov PD. Decrease in the level of IgE antibodies after intradermal autoserotherapy for atopical bronchial asthma in children. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2015;(4):44-52. (In Russ.)
- Patil S, Sharma N, Godse K. Autologous serum therapy in chronic urticaria. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):225-6. doi: 10.4103/0019-5154.110833
- Novikov DK, Novikov PD, Velichinskaia OG, Semenova IV, Ishchenko OV, Titova ND. Intradermal autohistamine therapy is a highly effective method of treating allergic diseases, which reduces the level of IgE antibodies. *Allergologiya Immunologiya*. 2017;18(1):25-8. (In Russ.)
- Gushchin IS, Ilina NI, red. Urticaria and angioedema: 128 s.

- rekomentatsii dlia prakt vrachei. Moskva, RF: Farmarus Print Media; 2007. 128 p. (In Russ.)
14. Novikov DK, Velichinskaia OG. Evaluation of the efficacy and safety of intradermal autohistamine therapy in chronic spontaneous urticaria. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2014;(4):70-8. (In Russ.)
15. Kmiecik T, Otocka-Kmiecik A, Górska-Ciebiada M, Ciebiada M. T lymphocytes as a target of histamine action. *Arch Med Sci*. 2012 Feb;8(1):154-61. doi: 10.5114/aoms.2012.27295
16. Zwadlo-Klarwasser G, Braam U, Mühl-Zürbes P, Schmutzler W. Macrophages and lymphocytes: alternative sources of histamine. *Agents Actions*. 1994 Jun;41:C99-100. doi: 10.1007/BF02007785
17. Gloudemans AK, Lambrecht BN, Smits HH. Potential of immunoglobulin A to prevent allergic asthma. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:542091. doi: 10.1155/2013/542091

Submitted 01.07.2020

Accepted 11.12.2020

#### Сведения об авторах:

Аляхнович Н.С. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>;

Величинская О.Г. – к.м.н., доцент кафедры врача общей практики с курсом поликлинической терапии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7501-2351>;

Янченко В.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.

#### Information about authors:

*Aliakhnovich N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>;*

*Velichynskaya V.G. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the General Practitioner Chair with the course of Outpatient Therapy, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7501-2351>;*

*Yanchanka U.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,*

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9355-8534>.*

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: [all-vgmu@mail.ru](mailto:all-vgmu@mail.ru) – Аляхнович Наталья Сергеевна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: [all-vgmu@mail.ru](mailto:all-vgmu@mail.ru) – Natalia S. Aliakhnovich.