

**Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет»**

На правах рукописи

УДК 616.514-036.12: 615.37

**Величинская
Ольга Геннадьевна**

**РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЕТОДОВ ВНУТРИКОЖНОЙ
АУТОСЕРОТЕРАПИИ И АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ КРАПИВНИЦАХ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Витебск, 2015

Научная работа выполнена в УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель: **Новиков Дмитрий Кузьмич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН и РАМТН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Козин Владимир Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Жаворонок Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Защита состоится 18 февраля 2016 года в 14 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.04 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу 210023 г. Витебск, проспект Фрунзе 27, конференц-зал морфологического корпуса. Тел./факс 57-53-80, E-mail: all-sov-vgmu@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»: 210023 г. Витебск, проспект Фрунзе 27

Автореферат разослан «15» января 2016 года

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, доцент



Выхристенко Л.Р.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИК – аутоиммунная крапивница

АСТ – аутосеротерапия

АСГТ – аутосерогистаминотерапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДК – дермографическая крапивница

Me – медиана

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХК – холодовая крапивница

ХСК – хроническая спонтанная крапивница

ФТ – фармакотерапия

CD – кластер дифференцировки

CU - QoL – Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire

Hp – *Helicobacter pylori*

Ig – иммуноглобулин

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания, в настоящее время, стали самыми распространенными хроническими заболеваниями в Европейском союзе [Zuberbier T. 2014].

Хроническая крапивница одна из частых причин обращаемости пациентов к аллергологу, дерматологу и врачу общей практики. Распространенность хронических форм крапивницы среди популяции может достигать от 3,0 до 5,0% [Magerl M. 2010]. Хроническая крапивница представляет существенный груз для системы здравоохранения [Gupta R. 2004]. Суммарные ежегодные затраты в США на обследование и лечение пациента с хронической крапивницей превышают 2000\$, затраты на лечение составляют 62,5% от общей суммы затрат [DeLong L.K. 2008]. Хроническая крапивница не приводит к смерти пациента, но значительно ухудшает качество жизни: необходимость диетического питания, выбор определенной одежды, температурного режима, отказ от косметических средств, выбор места для отдыха, ограничения межличностных контактов из-за смущения, подавленности, вызванных состоянием кожных покровов [Baiardini I. 2003, O'Donnell B.F. 2014]. Снижение качества жизни пациентов с хронической крапивницей сравнимо с таковым при ишемической болезни сердца [Koti I. 2013].

Лечение хронической крапивницы остается актуальной проблемой как для врача, так и для пациента. Существует два основных подхода при лечении хронической крапивницы: во-первых, идентификация и устранение первопричины заболевания или спускового механизма, и, во-вторых, лечение направленное на облегчение симптомов заболевания [Consensus statement on the management of urticaria 2011]. Устранение причины заболевания является наиболее важным, но не возможно у большинства пациентов. Выявление и предотвращение спускового механизма, возможно в редких случаях – у пациентов с физическими крапивницами [EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria 2009].

Современные принципы лечения хронической крапивницы не учитывают особенностей патогенеза заболевания и включают в себя только фармакотерапию. Антигистаминные лекарственные средства – первая линия терапии, эффективны только у половины пациентов, остальные являются невосприимчивыми, даже при увеличении дозы лекарственных средств до максимально допустимых. Поэтому применяют антилейкотриеновые и ряд дорогостоящих лекарственных средств: глюкокортикостероиды, цитостатики, омализумаб, которые вызывают серьезные побочные эффекты, но не всегда ликвидируют проявления хронической крапивницы [The EAACI/GA2LEN/EDF/

WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update].

Для лечения аллергических заболеваний Новиковым Д.К. предложен метод внутрикожной аутосеротерапии, который включает внутрикожные инъекции сыворотки крови в соответствующие биологически активные точки кожи [Новиков Д.К. 1991]. Высокая эффективность курсов внутрикожной аутосеротерапии показана при бронхиальной астме, аллергическом рините [Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Смирнова О.В. 2008], поллинозе [Семенова И.В., 2014], атопическом дерматите, пищевой аллергии у детей и взрослых [Титова Н.Д., Асиян Е.Г. 2011]. При лечении аллергических заболеваний используют один из главных медиаторов аллергии – гистамин. Лечение проводят малыми возрастающими дозами. Хороший эффект лечения получен при лечении инфекционно-аллергической бронхиальной астмы гистамином [Лебедев К.А. 2004]. При хронических крапивницах ни аутосеротерапия, ни гистамин не применялись.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Данная работа выполнена как часть НИР кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета – “Патогенез, диагностика, лечение и профилактика аллергических и иммунодефицитных болезней”, зарегистрированной в Государственном реестре НИОК(Т)Р Республики Беларусь № 20130877, дата регистрации 10.06.2013.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Разработать и апробировать новые методы лечения различных форм хронической крапивницы – аутосеротерапию и аутосерогистаминотерапию, оценить их безопасность и эффективность в сравнении с фармакотерапией.

Задачи исследования:

1. Разработать новый метод лечения хронической крапивницы – аутосерогистаминотерапию.
2. Сравнить клиническую эффективность аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии при лечении больных с хронической спонтанной, аутоиммунной и холодовой крапивницами.
3. Провести оценку иммунного статуса больных с различными формами хронической крапивницы.
4. Оценить безопасность аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии.

Объект исследования – 128 пациентов с различными формами хронической крапивницы (хронической спонтанной, аутоиммунной, холодовой и дермографической) в возрасте от 18 до 60 лет, находящиеся на обследовании и лечении в аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Предмет исследования: качество жизни пациентов, клинические, аллергологические, иммунологические, биохимические показатели обследованных пациентов, полученные в результате исследования безопасности и эффективности аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии.

Дизайн исследования – открытое, ретроспективно-проспективное, рандомизированное исследование в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом случайных чисел.

Программа исследования была утверждена комитетом по этике.

Научная новизна

Разработаны и апробированы новые эффективные методы лечения различных форм хронической крапивницы – аутосеротерапия и аутосерогистаминотерапия.

Доказана эффективность и безопасность данных методов лечения хронической спонтанной, аутоиммунной, холодовой и дермографической крапивниц.

Впервые установлено, что у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей, в период обострения заболевания, отмечается дефицит регуляторных CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов.

Впервые выявлено, что у 68,2% больных с ХСК наблюдалось снижение абсолютного и относительного количества CD8⁺CD25⁺ лимфоцитов и у 31,8% больных – повышение абсолютного и относительного количества CD8⁺CD25⁺ лимфоцитов. Доказано, что аутосерогистаминотерапия оказывала иммуномодулирующий эффект (уменьшала количество CD8⁺CD25⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов при их повышенном содержании).

Положения, выносимые на защиту

1. Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являются эффективными и безопасными методами лечения больных с хронической спонтанной крапивницей. Под действием АСГТ и АСТ уменьшалась активность заболевания по шкале UAS 7 ($p < 0,05$), улучшалось качество жизни больных ($p < 0,05$). Через год после окончания курса АСГТ хороший эффект лечения наблюдался у 47,0% больных, полная ремиссия заболевания у 42,0% боль-

ных, а после курса АСТ хороший эффект наблюдался у 50,0% больных, а полная ремиссия заболевания у 22,0% больных. Через год потребность в использовании противоаллергических лекарственных средств уменьшалась у 39,5% больных, полная безлекарственная ремиссия ХСК наблюдалась у 47,3%, пролеченных методом АСГТ. После лечения АСТ потребность в использовании противоаллергических лекарственных средств уменьшалась у 44,5% больных, полная безлекарственная ремиссия ХСК встречалась у 22,2% больных.

2. Аутосерогистаминотерапия эффективна у больных с АИК (с положительной пробой с аутосывороткой), так же, как и у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосывороткой). Через год после АСГТ хороший эффект лечения наблюдался у 37,5% больных с АИК и у 60,0% больных с ХСК, полная ремиссия заболевания наблюдалась у 50,0% пролеченных больных с АИК и у 20,0% больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосывороткой). Больные с АИК, у которых наблюдалось уменьшение потребности в противоаллергических лекарственных средствах, составили 25,0%, а больные с ХСК – 60,0%. Не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 50,0% больных с АИК, и у 30,0% больных с ХСК.

3. Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являются эффективными и безопасными методами лечения больных с холодовой крапивницей. Под действием АСГТ и АСТ улучшалось качество жизни больных ($p < 0,05$). Через год после окончания курса АСГТ хороший эффект был выявлен у 67,6% пролеченных, полная ремиссия заболевания наблюдалась у 23,5% больных. После курса АСТ хороший эффект наблюдался у 45,5% пролеченных, а полная ремиссия заболевания у 18,2% больных. У 67,6% ($p < 0,05$) пролеченных больных методом АСГТ и у 45,5% пролеченных аутосывороткой в течение года не требовался прием противоаллергических лекарственных средств.

4. У больных с ХСК и ХК в период обострения заболевания отмечалось снижение ($p < 0,05$) абсолютного и относительного количества регуляторных $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови, что указывает на их участие в патогенезе как хронической спонтанной, так и холодовой крапивниц. При хронической спонтанной крапивнице в период обострения наблюдалось повышение ($p < 0,05$) абсолютного количества $CD203c$ позитивных базофилов.

Личный вклад соискателя

Тема диссертационной работы и ее методическое решение предложены научным руководителем д.м.н., профессором Д.К. Новиковым.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск.

Цель, задачи, дизайн исследования сформулированы диссертантом совместно с научным руководителем. Автор самостоятельно разработал первичную учетную документацию.

Отбор пациентов для участия в исследовании, клинические исследования: сбор анамнеза, объективные данные исследования, заполнение индивидуальных карт обследования, курация тематических больных на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» – формирование базы данных выполнены соискателем в полном объеме. Оценка качества жизни больных с крапивницей проведена автором самостоятельно.

Статистическая обработка полученных данных, иллюстрационный материал (таблицы, графики) сделаны автором самостоятельно. Текст диссертации написан автором самостоятельно.

Личный вклад соискателя в научные результаты работы составляет 85%.

При выполнении ряда фрагментов исследования соискателю оказывали помощь сотрудники аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница», сотрудники НИЛ (научно-исследовательской лаборатории) УО «Витебский государственный медицинский университет», сотрудники иммунологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались:

- на 65-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» Витебск, апрель, 2013 г;
- на 13-й международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука 21 века» Витебск, ноябрь, 2013 г;
- на 69-ой научной сессии университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» Витебск, январь, 2014 г;
- на 66-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» Витебск, апрель, 2014 г;
- на 14-й международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука 21 века, посвященная 80-летию образования ВГМУ», Витебск, октябрь, 2014 г;
- на 8th EuroBAT Meeting – The European Consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy 12 – 13 December 2014, Munich, Germany;
- на 70-ой научной сессии университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» Витебск, январь, 2015 г;

- на 67-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» Витебск, апрель, 2015 г.

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертационной работы лично и в соавторстве опубликовано 17 научных работ (5,7 авторских листа):

1. В журналах включенных в перечень научных изданий, которые соответствуют требованиям "Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь" – 6 статей (4,15 авторских листа);

2. В сборниках материалов конференций – 9 статей (1,34 авторских листа), тезисов докладов – 1.

3. Утверждена 1 инструкция по применению (0,21 авторских листа).

Количество публикаций, написанных автором единолично – 5.

Объем публикаций по теме диссертации составляет не менее 0,35 авторских листа и соответствует "Положению о присуждении ученых степеней и присвоению ученых званий в Республике Беларусь".

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 140 страницах машинописного текста, отпечатанного на принтере и состоит из оглавления, перечня условных обозначений, общей характеристики работы, основной части (обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования), заключения, библиографического списка, приложения. Работа проиллюстрирована 4 рисунками и 33 таблицами. Библиографический список включает 228 источников (из них 30 – русскоязычные работы и 198 – зарубежные работы) и список публикаций соискателя. Раздел «Приложения» содержит копию инструкции по применению «Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний» №047-0614, утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь 17.10.14 г. и 11 копий актов о внедрении результатов исследования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнялась на кафедре клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы.

Программа исследования была утверждена комитетом по этике.

В исследование были включены пациенты с хронической спонтанной, аутоиммунной, холодовой и дермографической крапивницами находящиеся на обследовании и лечении в аллергологическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница». У всех было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1. Верифицированный диагноз хронической крапивницы.
2. Возраст от 18 до 60 лет.
3. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.
4. Отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии.

Критерии исключения из исследования:

1. Острая крапивница.
2. Изолированный наследственный ангионевротический отек.
3. Наличие любых острых и декомпенсация хронических заболеваний.
4. Беременные и кормящие женщины.
5. Психические заболевания.
6. Наличие 2-х хронических крапивниц у одного больного (спонтанной и физической).

Дизайн исследования и характеристика пациентов с различными формами хронической крапивницы

Дизайн исследования - открытое, ретроспективно-проспективное, рандомизированное исследование в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом случайных чисел.

Для повышения эффективности лечения нами были разработаны и апробированы новые комплексные методы лечения – аутосеротерапия и аутосерогистаминотерапия.

Нами предложен метод комбинирования аутологичной сыворотки с 0,1% раствором гистамина дигидрохлорида. Ежедневно внутрикожно, мультиточечно вводили полученную смесь в возрастающей дозировке в течение 10-14 дней. Аутосеротерапия проводилась так же, как АСГТ, но гистамин к сыворотке не добавляли.

Забор крови для АСТ и АСГТ проводили в период обострения заболевания, либо после провокации крапивницы (охлаждение кистей при холодовой крапивнице). Лечение начинали после купирования острых проявлений хронической крапивницы.

В зависимости от метода лечения больные с хронической спонтанной крапивницей были разделены на 3 группы:

Первая группа (АСГТ) – 38 человек (32 женщины и 6 мужчин), в возрасте 42,5 [29,0; 48,0] лет, длительность заболевания 24,0 [7,0; 60,0] месяца, которым проводили аутосерогистаминотерапию и фармакотерапию по потребности.

Вторая группа (АСТ) – 18 человек (16 женщин и 2 мужчин), в возрасте 47,0 [24,0; 54,0] лет, длительность заболевания 24,0 [12,0; 180,0] месяца, которые получали аутосеротерапию и фармакотерапию по потребности.

Третья группа (ФТ) – 18 человек (13 женщин и 5 мужчин) в возрасте 41,5 [30,0; 53,0] лет, длительность заболевания 27,0 [4,0; 72,0] месяца, получавшие только фармакотерапию согласно международным рекомендациям и клиническим протоколам РБ (антигистаминные препараты, кетотифен, глюкокортикостероиды, адсорбенты).

При обследовании по клиническим показаниям 18-ти пациентам была проведена внутрикожная проба с аутологичной сывороткой. У 8-и (44,4%) человек проба с аутосывороткой была положительная (1-ая группа), предположительно у них была аутоиммунная крапивница (АИК), и у 10-ти (55,6%) человек проба с аутосывороткой была отрицательная (2-ая группа). Мы также сравнили результаты АСГТ у больных с положительной и отрицательной внутрикожной пробой с аутосывороткой.

Больные с холодовой крапивницей были разделены на 2 группы в зависимости от вида проводимой терапии:

Первая группа (АСГТ) – 34 человека (29 женщин и 5 мужчин), в возрасте 46,5 [35,0; 52,0] лет, длительность заболевания составляла 72,0 [36,0; 168,0] месяца, которым проводили аутосерогистаминотерапию и фармакотерапию по потребности.

Вторая группа (АСТ) включала 11 человек (9 женщин и 2 мужчин), в возрасте 49,0 [45,0; 54,0] лет, длительность заболевания 72,0 [12,0; 216,0] месяца, которые получали аутосеротерапию и фармакотерапию по потребности.

Больных с дермографической крапивницей было только 9 человек, поэтому все получали аутосерогистаминотерапию (АСГТ) и фармакотерапию по потребности.

Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания. Закончили исследование все больные, выбывших из исследования по каким-либо причинам не было.

Критерии оценки эффективности проведенного лечения:

1. Активность хронической спонтанной крапивницы определяли с помощью балльной системы UAS 7 (urticaria activity score 7) до начала лечения, после окончания терапии (10-14 день) и через 12 месяцев после окончания лечения.

2. Для оценки качества жизни использовалась русскоязычная версия итальянского специфического опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» (CU - Q2oL). Пациенты заполняли опросник до начала лечения, после окончания терапии (10-14 день) и через 12 месяцев после окончания лечения.

3. Оценку эффективности проведенной терапии через год после окончания лечения осуществляли по 6-ти балльной шкале.

4. Потребность в противоаллергических лекарственных средствах через год после лечения оценивали по 4-х балльной шкале.

5. Оценка безопасности аутосерогистаминотерапии проводилась по шкале оценки нежелательного действия лекарств UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale) на 2-3-й и 7-9-й день лечения, также ежедневно учитывали местную реакцию в области введения аутосыворотки с раствором гистамина дигидрохлорида в течение всего периода лечения.

6. Всем больным до начала лечения (в период обострения заболевания), натощак была взята кровь для определения количества и фенотипа лейкоцитов, уровня иммуноглобулинов. У больных с физическими крапивницами забор крови проводился после провокации заболевания: после охлаждения кистей рук – при холодовой крапивнице, после установления феномена дермографизма – при дермографической крапивнице.

Фенотипирование клеток проводили с помощью моноклональных антител против антигенов: CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c (комплексные тест-системы для научных и клинических исследований «Биоскан-М1», лоты CI 19-23-45.25 и CI 4-8-25-45.25, SI 69-203c. 25, CI 3-45.25 (ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь)), на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США).

Больные были обследованы согласно клиническим протоколам Республики Беларусь и международным рекомендациям по крапивнице и ангиоотеку.

Обследование включало:

1. Клиническое обследование

- изучение анамнеза жизни,
- анамнеза заболевания,
- аллергологический анамнез,

- физикальное обследование (осмотр, перкуссия, пальпация для оценки состояния органов и тканей).

2. Стандартные лабораторные методы исследования – общий анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови (общий белок, СРБ, АлАТ, АсАТ, ревматоидный фактор, глюкоза, билирубин, мочевины, креатинин), криоглобулины (у больных с холодовой крапивницей), общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов, LE клетки, гормоны щитовидной железы, *Helicobacter pylori*, сифилис, HBS-ag, анти-HCV.

Уровни иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови определялся методом радиальной иммунодиффузии по Mancini с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов человека (ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Россия).

3. Инструментальные методы исследования: ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки (у всех без патологических изменений), ФГДС, УЗИ брюшной полости, почек (без экоструктурной патологии).

4. Аллергологические диагностические тесты включали: кожные пробы со стандартизированными бытовыми аллергенами (пыль домашняя, клещ, пыль библиотечная, перо подушек, перхоть лошади, волос человека, шерсть собаки, шерсть кошки, шерсть овцы, шерсть морской свинки, шерсть кролика); пробы с пыльцевыми аллергенами (мятлик, овсяница, рожь, райграс, подсолнечник, ежа, костер, пырей, тимофеевка, полынь, лебеда, полевица, одуванчик, амброзия, береза, ольха, дуб, ясень, лещина, клен); пробы с пищевыми аллергенами (ржаная мука, пшеничная мука, гречневая мука, овсяная крупа, рис, молоко, говядина, курица, треска, хек, апельсин, лимон, белок, желток, мандарин), определение дермографизма, постановку холодовой пробы с кубиком льда, внутрикожную пробу с аутосывороткой.

Аллергологическое обследование (кожное тестирование) проводилось больным вне обострения крапивницы после отмены антигистаминных, антилейкотриеновых лекарственных средств, глюкокортикостероидов и иммунодепрессантов.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась на ПЭВМ с использованием пакета статистических программ MS Excel, Statsoft Statistica 10,0. При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики: количественные переменные были представлены в виде медианы (Me), нижним и верхними квартилями [LQ; UQ], для сравнения зависимых переменных использовали Т-критерий Вилкоксона, а для сравнения независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни, также использовались таблицы частот 2x2 (точный критерий Фишера, критерий Мак-Немара). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности и безопасности внутрикожной аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии при хронической спонтанной крапивнице

Аутосеротерапия была эффективным методом лечения хронической спонтанной крапивницы. Под действием аутосеротерапии уменьшалась активность ХСК по шкале UAS 7, улучшалось ($p < 0,05$) качество жизни по шкалам: «интенсивность зуда и высыпаний», «припухлость», «качество повседневной жизни», а также суммарный результат опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire». Курс аутосеротерапии оказывал хороший эффект и отличный эффект у 13-ти (72,0%) больных. Через год после курса аутосеротерапии не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 22,2 % больных с ХСК т.е. отмечалась безлекарственная ремиссия заболевания.

У больных получавших аутосеротерапию реже ($p < 0,05$), чем у больных получавших только фармакотерапию встречался неудовлетворительный эффект лечения.

Аутосерогистаминотерапия, назначенная после купирования основных острых проявлений крапивницы с помощью лекарственных средств, являлась эффективным методом лечения хронической спонтанной крапивницы. Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшалась ($p < 0,05$) активность ХСК по шкале UAS 7, улучшалось ($p < 0,05$) качество жизни больных по всем шкалам русскоязычной версии опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire». Через год после окончания лечения неудовлетворительный эффект (ухудшение течения заболевания или отсутствие эффекта) наблюдался у 3-х (8,0%) больных, удовлетворительный эффект (незначительное улучшение) у 1-го (3,0%) больного, хороший эффект отмечен у 18-и (47,0%) больных, отличный эффект (полная ремиссия заболевания) у 16-и (42,0%) больных. Таким образом хороший и отличный эффект терапии отмечен у 34-х (89,0%) больных. Через год после курса аутосерогистаминотерапии не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 47,3% больных ($p < 0,05$) с ХСК, т.е. отмечалась безлекарственная ремиссия заболевания.

Аутосерогистаминотерапия оказалась более эффективным методом лечения, чем аутосеротерапия при лечении больных с хронической спонтанной крапивницей. Активность крапивницы по шкале UAS 7 снижалась более существенно у больных, получавших АСГТ, чем у больных, получавших АСТ ($p < 0,05$). При оценке качества жизни было выявлено, что балл по шкалам «качество повседневной жизни», «ограничения» и суммарный результат опросника был выше ($p < 0,05$) у больных после курса АСГТ, чем у больных, получавших АСТ. Через год полная ремиссия заболевания чаще встречалась

($p < 0,05$) у больных, получавших АСГТ, чем в группе контроля, чего не наблюдалось у больных получавших аутосеротерапию.

Аутосерогистаминотерапия оказывала иммуномодулирующий эффект (уменьшала количество $CD8^+CD25^+$ цитотоксических лимфоцитов при их повышенном содержании).

Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являлись безопасными методами лечения больных с ХСК – они не вызывали побочных эффектов по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale) в отличие от фармакотерапии.

Оценка эффективности внутрикожной аутосерогистаминотерапии у больных с аутоиммунной крапивницей

Аутосерогистаминотерапия была эффективна как у больных с АИК (с положительной пробой с аутосывороткой), так и у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосывороткой). Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшалась активность АИК по шкале UAS 7, улучшалось ($p < 0,05$) качество жизни больных. Через год после АСГТ хороший эффект и полная ремиссия заболевания у больных с АИК составили 87,5% ($p < 0,05$), и 80,0% ($p < 0,05$) у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосывороткой). В течение года после курса аутосерогистаминотерапии не требовался прием противоаллергических лекарственных средств у 50,0% больных с АИК, т.е. отмечалась безлекарственная ремиссия заболевания.

Оценка эффективности и безопасности внутрикожной аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии при холодовой и дермографической крапивницах

Аутосеротерапия без добавления гистамина – эффективный метод лечения холодовой крапивницы. После лечения методом аутосеротерапии наблюдалось улучшение ($p < 0,05$) качества жизни больных сразу после окончания терапии (на 10-14 день лечения) и оставалось высоким ($p < 0,05$) в течение года наблюдения. Курс аутосеротерапии, без добавления гистамина, оказывал хороший и отличный эффект у 7-и (63,7%) больных, не нуждались в приеме противоаллергических лекарственных средств, т.е. отмечалась безлекарственная ремиссия заболевания у 5-ти (45,5%) пролеченных в течение года после окончания курса АСТ.

Аутосерогистаминотерапия – эффективный метод лечения холодовой крапивницы. После курса АСГТ улучшалось ($p < 0,05$) качество жизни по всем шкалам опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» сразу после окончания терапии (на 10-14 день лечения) и оставалось высоким ($p < 0,05$) в течение года наблюдения. Хороший и отличный эффект лечения

отмечен у 31-го (91,1%) больного с холодовой крапивницей, не нуждались ($p < 0,05$) в приеме противоаллергических лекарственных средств, т.е. отмечалась безлекарственная ремиссия заболевания у 67,6% больных в течение года наблюдения.

Аутосерогистаминотерапия оказалась более эффективна, чем аутосеротерапия, при лечении больных с холодовой крапивницей. При оценке эффективности лечения с помощью опросника «Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire» было выявлено, что баллы по шкалам «интенсивность зуда и высыпаний», «припухлость» были выше ($p < 0,05$) после АСГТ, чем после АСТ. Через год больные, у которых достигнут хороший эффект и полная ремиссия заболевания, чаще ($p < 0,05$) встречались после АСГТ, чем после АСТ.

Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являлись безопасными методами лечения больных с ХСК – они не вызывали побочных эффектов по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), в отличие от фармакотерапии.

У больных с дермографической крапивницей (на 10-14 день) после АСГТ улучшалось ($p < 0,05$) качество жизни. Через год после окончания АСГТ хороший эффект лечения наблюдался у 6-ти (66,7%) пролеченных ($p < 0,05$), полная ремиссия заболевания не наблюдалась ни у одного пролеченного с ДК. Через год потребность в противоаллергических лекарственных средствах уменьшилась у 6-ти (66,7%) больных ($p < 0,05$), больных, которым требовалось повышение дозировки противоаллергических лекарственных средств не было.

Аутосерогистаминотерапия является безопасным методом лечения больных с дермографической крапивницей, т.к. не вызывает побочных эффектов по шкале UKU, в отличие от фармакотерапии.

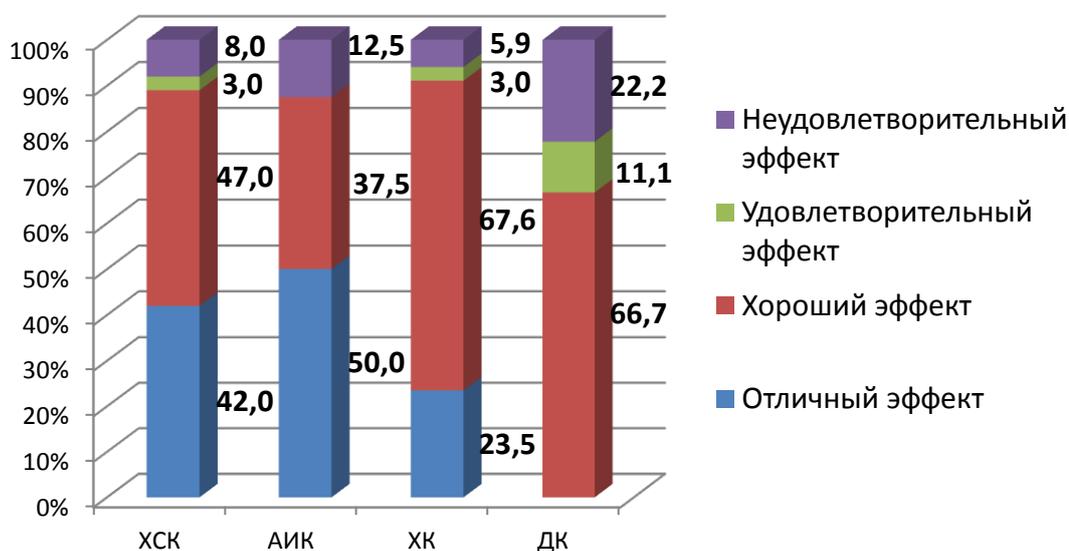


Рисунок 1. – Эффективность АСГТ через год

Сравнительная оценка иммунного статуса у больных с различными формами хронической крапивницы

Иммунный статус больных с холодовой крапивницей в период обострения заболевания характеризовался снижением абсолютного и относительного количества $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов периферической крови.

Иммунный статус больных с хронической спонтанной крапивницей, в период обострения, характеризовался снижением абсолютного количества $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов периферической крови, повышением абсолютного количества $CD203c$ позитивных базофилов. У 68,2% больных с ХСК абсолютное и относительное количество $CD8^+CD25^+$ лимфоцитов было ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых добровольцев, а у 31,8% больных с ХСК абсолютное и относительное количество $CD8^+CD25^+$ лимфоцитов было выше нормы.

Иммунный статус больных с дермографической крапивницей в характеризовался снижением абсолютного и относительного количества $CD4^+CD25^+$ и $CD8^+CD25^+$ лимфоцитов периферической крови.

У больных с хроническими крапивницами отмечается снижение абсолютного и относительного количества регуляторных $CD4^+CD25^+$ лимфоцитов периферической крови, что говорит о схожести иммунологических механизмов в патогенезе хронической спонтанной и индуцибельных крапивниц.

Уровни иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови больных с ХСК, ХК и ДК находились в пределах нормальных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Выполнение поставленной цели и задач позволило разработать и клинически апробировать новые методы лечения – АСГТ и АСТ хронической спонтанной, холодовой и дермографической крапивниц и позволило сделать следующие выводы:

1. Аутосерогистаминотерапия является эффективным методом лечения хронической спонтанной крапивницы. Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшается активность заболевания, уменьшаются симптомы заболевания, потребность в использовании лекарственных средств, улучшается качество жизни больных. АСГТ позволяет достичь полной ремиссии ХСК [1, 2, 7, 8].

2. Аутосерогистаминотерапия эффективна у больных с АИК (с положительной пробой с аутосывороткой), также и у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутосывороткой). Через год после АСГТ хороший эффект и полная ремиссия заболевания у больных с АИК составили 87,5% ($p < 0,05$), и

80,0% ($p < 0,05$) у больных с ХСК (с отрицательной пробой с аутоывороткой) [6].

3. Аутосерогистаминотерапия является эффективным методом противорецидивного лечения холодовой крапивницы. Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшаются клинические признаки заболевания, потребность в использовании лекарственных средств, улучшается качество жизни больных. АСГТ позволяют достичь полной ремиссии холодовой крапивницы [1, 5, 9, 10].

4. Аутосеротерапия является достаточно эффективным методом лечения ХСК и холодовой крапивницы. Под действием аутосеротерапии уменьшается активность ХСК, уменьшаются симптомы заболевания, потребность в использовании лекарственных средств, улучшается качество жизни больных. АСТ позволяет достичь полной ремиссии заболевания и может использоваться при невозможности проведения АСГТ [2, 5, 14].

5. Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являются безопасными методами лечения и не вызывают побочных эффектов по шкале UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale), в отличие от фармакотерапии. У всех больных наблюдалась небольшая местная реакция в виде гиперемии в месте инъекции. Эта местная реакция не превышала местную реакцию на введение такой же дозы гистамина [2, 5].

6. У больных с хроническими крапивницами в период обострения заболевания отмечалось снижение абсолютного и относительного количества регуляторных $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов в периферической крови, что указывает на их участие в патогенезе как хронической спонтанной, так и холодовой крапивниц. При хронической спонтанной крапивнице в период обострения заболевания наблюдалось повышение абсолютного количества $CD203c$ позитивных базофилов, у 68,2% больных с ХСК наблюдалось снижение абсолютного и относительного количества $CD8^+CD25^+$ лимфоцитов и у 31,8% больных – повышение абсолютного и относительного количества $CD8^+CD25^+$ лимфоцитов [3, 4, 6, 11, 12, 13, 15, 16].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Аутосерогистаминотерапия различных форм хронической крапивницы впервые апробирована и внедрена в практику аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Данный метод рекомендуется использовать в работе врачам аллергологам-иммунологам специализированных отделений и поликлиник.

2. Аутосерогистаминотерапию как эффективный и безопасный метод лечения рекомендуется включать в комплексное лечение больных с хронической спонтанной крапивницей, холодовой крапивницей в соответствии с ин-

струкцией по применению: Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний : инструкция по применению № 047-0614 : утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, О. В. Смирнова, И. В. Семенова, О. Г. Величинская ; разработчик Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 7 с [17].

3. При отсутствии возможностей для аутосерогистаминотерапии, у больных с хронической крапивницей рекомендуется использовать аутосеротерапию. Данные методы лечения позволяют повысить эффективность лечения, получить полную ремиссию заболевания и уменьшить или отменить фармакотерапию.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Величинская, О. Г. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с различными формами хронической крапивницы / О. Г. Величинская // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 110–114.
2. 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.
3. Синтетический гептапептид p136-142F ϵ R1 α и его применение для диагностики и лечения IgE-зависимой аллергопатологии / В. В. Янченко, Л. Р. Выхристенко, О. Г. Величинская, В. П. Мартинович, В. П. Голубович // Новости медико-биологических наук. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 58–64.
4. Янченко, В. В. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей / В. В. Янченко, О. Г. Величинская // Вестник ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 56–61.
5. Новиков, Д. К. Высокая эффективность внутрикожной аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии при холодовой крапивнице / Д. К. Новиков, О. Г. Величинская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – №1. – С. 35–42.
6. Новиков, Д. К. Оценка эффективности внутрикожной аутосерогистаминотерапии у больных с аутоиммунной крапивницей / Д. К. Новиков, О. Г. Величинская, Н. Ю. Коневалова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 89–98.

Материалы конференций

7. Величинская, О. Г. Оценка качества жизни пациентов с хронической крапивницей / О. Г. Величинская // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итоговой научно-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апр. 2013 г. / ВГМУ ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 229–230.
8. Величинская, О. Г. Аутосерогистаминотерапия хронической крапивницы / О. Г. Величинская // Студенческая медицинская наука 21 века : материалы 13-й международной научно-практ. конф., Витебск, 14-15 ноября 2013 г. / ВГМУ ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 146–147.
9. Величинская, О. Г. Аутосерогистаминотерапия холодовой крапивницы / О. Г. Величинская // Аспирантские чтения 2013: материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые -

медицине», Самара, 2013. / Самарский гос. мед. университет ; редкол.: Г. П. Котельников [и др.]. – Самара, 2013. – С. 148–151.

10. Величинская, О. Г. Десенсибилизирующая терапия холодовой крапивницы аутосывороткой с добавлением гистамина / О. Г. Величинская, Д. К. Новиков // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 69-ой научной сессии университета, Витебск, 29–30 янв. 2014 г. / ВГМУ ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 83–84.

11. Величинская, О. Г. Сравнительная оценка фенотипа лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов у пациентов с различными формами хронической крапивницы / О. Г. Величинская, О. И. Солодовникова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 66-й итоговой научно-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 17–18 апр. 2014 г. / ВГМУ ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 309–311.

12. Величинская, О. Г. Сравнительная оценка фенотипа базофилов крови у пациентов с хронической крапивницей / О. Г. Величинская, О. И. Солодовникова // Студенческая медицинская наука 21 века посвященная 80-летию образования ВГМУ: материалы 14-й международной научно-практ. конф., Витебск, 23–24 октября 2014 г. / ВГМУ ; редкол.: С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 77–78.

13. Янченко, В. В. Синтез пептидного фрагмента 137-142 FcεR1α оценка его влияния на некоторые аллергические реакции / В. В. Янченко, Л. Р. Выхристенко, О. Г. Величинская, В. П. Мартинович, В. П. Голубович // Белорусские лекарства: материалы международной научно-практ. конф., Минск, 27–28 ноября 2014 г. / Институт биоорганической химии НАН Беларуси. – Минск, 2014. – С. 248–250.

14. Величинская, О. Г. Аутосеротерапия хронической крапивницы / О. Г. Величинская // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 70-ой научной сессии университета, Витебск, 28–29 янв. 2015 г. / ВГМУ ; редкол.: В. П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2015. – С. 77–78.

15. Величинская, О. Г. Изменения клеточного звена системы иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей / О. Г. Величинская, О. И. Солодовникова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой научно-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 23–24 апр. 2015 г. / ВГМУ ; редкол.: [и др.]. – Витебск, 2015. – С. 437–439.

Тезисы докладов

16. Yanchanka, U. Detection of the sensitized basophils by IgE-binding peptide [Electronic resource] / U. Yanchanka, A. Smirnova, V. Velichynskaya, D.

Novikov // 8th EuroBAT Meeting – The European Consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy 12 – 13 December 2014 Munich, Germany. – Mode of access: http://www5.shocklogic.com/scripts/jmevent/programme.php?client_Id=EAACI&project_Id=EUROBAT3 – Date of access: 19.12.2014.

Инструкции по применению

17. Аутосерогистаминотерапия аллергических заболеваний : инструкция по применению № 047-0614 : утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 17.10.2014 / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, О. В. Смирнова, И. В. Семенова, О. Г. Величинская ; разработчик Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 7 с.

РЕЗЮМЕ

Величинская Ольга Геннадьевна

Разработка и апробация методов внутрикожной аутосеротерапии и аутосерогистаминотерапии при хронических крапивницах

Ключевые слова: Хроническая спонтанная крапивница (ХСК), холодовая крапивница, аутосеротерапия (АСТ), аутосерогистаминотерапия (АСГТ), качество жизни.

Цель исследования: разработать и апробировать новые методы лечения различных форм хронической крапивницы – аутосеротерапию и аутосерогистаминотерапию, оценить их безопасность и эффективность в сравнении с фармакотерапией.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, анкетирование, аллергологические диагностические тесты, иммунологические и статистические.

Полученные результаты и их научная новизна

Впервые нами были разработаны и апробированы методы внутрикожной аутосерогистаминотерапии и аутосеротерапии для лечения пациентов с различными формами хронической крапивницы.

Аутосеротерапия является достаточно эффективным методом лечения ХСК и холодовой крапивницы. Под действием аутосеротерапии уменьшается активность ХСК, уменьшаются симптомы заболевания, потребность в использовании лекарственных средств, улучшается качество жизни, АСТ позволяет достичь полной ремиссии заболевания и может использоваться при невозможности проведения АСГТ.

Аутосерогистаминотерапия является эффективным методом лечения хронической спонтанной, аутоиммунной и холодовой крапивниц. Под действием аутосерогистаминотерапии уменьшается активность ХСК и аутоиммунной крапивниц, уменьшаются симптомы заболевания, потребность в использовании лекарственных средств, улучшается качество жизни. АСГТ позволяет достичь полной ремиссии ХСК, аутоиммунной и холодовой крапивниц.

Аутосерогистаминотерапия и аутосеротерапия являются безопасными методами лечения и не вызывают побочных эффектов по шкале Udvald for Kliniske Undersogelser Scale в отличие от фармакотерапии.

У пациентов с хроническими крапивницами в период обострения заболевания отмечалось снижение абсолютного и относительного количества регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, что указывает на их участие в патогенезе как хронической спонтанной, так и холодовой крапивниц.

Область применения: аллергология, дерматология, иммунология.

РЭЗІЮМЭ

Велічынская Вольга Генадзьеўна

Распрацоўка і апрабаванне метадаў унутрыскурнай аўтасератэрапіі і аўтасерагістаміна-тэрапіі пры хранічных крапіўніцах

Ключавыя словы: хранічная спантанная крапіўніца (ХСК), халадовая крапіўніца, аўтасератэрапія (АСТ), аўтасерагістаміна-тэрапія (АСГТ), якасць жыцця.

Мэта даследавання: распрацаваць і апрабаваць новыя метады лячэння розных формаў хранічнай крапіўніцы – аўтасератэрапію і аўтасерагістаміна-тэрапію, ацаніць іх бяспеку і эфектыўнасць у параўнанні з фармакатэрапіяй.

Метады даследавання: клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, анкетаванне, алергалагічныя дыягнастычныя тэсты, імуналагічныя і статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна

Упершыню намі былі распрацаваны і апрабаваны метады унутрыскурнай аўтасератэрапіі і аўтасерагістаміна-тэрапіі для лячэння пацыентаў з рознымі формамі хранічнай крапіўніцы.

Аўтасератэрапія з'яўляецца дастаткова эфектыўным метадам лячэння ХСК і халадовай крапіўніцы. Паддзеяннем аўтасератэрапіі памяншаецца актыўнасць ХСК, памяншаюцца сімптомы захворвання, патрэба ў выкарыстанні лекавых сродкаў, паляпшаецца якасць жыцця, АСТ дазваляе дасягнуць поўнай рэмісіі захворвання і можа выкарыстоўвацца пры немагчымасці правядзення АСГТ.

Аўтасерагістаміна-тэрапія з'яўляецца эфектыўным метадам лячэння хранічнай спантаннай, аўтаімунай і халадовай крапіўніц. Паддзеяннем аўтасерагістаміна-тэрапіі памяншаецца актыўнасць ХСК і аўтаімунай крапіўніцы, памяншаюцца сімптомы захворвання, патрэба ў выкарыстанні лекавых сродкаў, паляпшаецца якасць жыцця. АСГТ дазваляе дасягнуць поўнай рэмісіі ХСК, аўтаімунай і халадовай крапіўніц.

Аўтасерагістаміна-тэрапія і аўтасератэрапія з'яўляюцца бяспечнымі метадамі лячэння і не выклікаюць пабочных эфектаў па шкале Udvald for Kliniske Undersogelser Scale у адрозненне ад фармакатэрапіі.

У пацыентаў з хранічнымі крапіўніцамі ў перыяд абвастрэння захворвання адзначалася зніжэнне абсалютнай і адноснай колькасці рэгуляторных CD4+CD25+ Т-лімфацытаў, што паказвае на іх удзел у патагенэзе як хранічнай спантаннай, так і халадовай крапіўніц.

Вобласць ужывання: алергалогія, дэрматалогія, імуналогія.

RESUME
Velichinskaya Olga

Intradermal autoserumtherapy and autoserumhistaminotherapy methods development and approbation in the treatment of the chronic urticarias

Key words: Chronic spontaneous urticaria (CSU), cold urticarial (CU), autoserumtherapy, autoserumhistaminotherapy, quality of life.

Aim of the research: to develop and approve new treatment methods of the various chronic urticaria forms - autoserumtherapy and autoserumhistaminotherapy, to estimate their safety and efficiency in comparison to the pharmacotherapy.

Research methods: clinical, laboratory, instrumental, questioning, allergy diagnostic tests, immunological and statistical.

The results obtained and their scientific novelty

For the first time we developed and approved methods of the intradermal autoserumhistaminotherapy and autoserumtherapy in treatment of the patients with various chronic urticaria forms.

Autoserumtherapy is the effective method of the CSU and CU treatment. Autoserumtherapy decreases CSU activity, disease symptoms, requirement of the medical products use; improves the quality of life; allows reaching the full disease remission. It can be used when carrying out the autoserumhistaminotherapy is impossible.

Autoserumhistaminotherapy is the another effective method of the treatment chronic spontaneous, autoimmune and cold urticarias. Autoserumhistaminotherapy decreases CSU and also autoimmune urticaria activity, disease symptoms, requirement of the medical products use; improves the quality of life; allows reaching the full remission of CSU, CU and autoimmune urticarias.

Autoserumhistaminotherapy and autoserumtherapy are the safe treatment methods and do not cause side effects according to the Udvald for Kliniske Under-sogelser Scale unlike pharmacotherapy causes.

In patients with chronic urticaria exacerbation, absolute and relative quantity of CD4+CD25+ T-lymphocytes decreasing was noticed. That can specify their participation in chronic spontaneous and cold urticaria pathogenesis.

Application area: allergology, dermatology, immunology.

**ВЕЛИЧИНСКАЯ
ОЛЬГА ГЕННАДЬЕВНА**

**РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ МЕТОДОВ ВНУТРИКОЖНОЙ
АУТОСЕРОТЕРАПИИ И АУТОСЕРОГИСТАМИНОТЕРАПИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ КРАПИВНИЦАХ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Подписано в печать г. Формат бумаги 64x84 1/16.

Бумага типографская № 2. Гарнитура Times New Roman.

Печ. л. Уч. изд. л. Тираж 60 экз. Заказ №

Издатель и полиграфическое исполнение:

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Лицензия ЛП №02330/453 от 30.12.2013.

пр-т Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск