

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 615.038; 615.276; 615.375

DOI 10.52575/2687-0940-2025-48-1-5-14

Обзор литературы

Хроническая спонтанная крапивница: особенности иммунопатогенеза и новые подходы к лечению

Шкодкина С.А. , Афонина И.А.

Орловский государственный университет имени И.С.Тургенева,

Россия, 302026, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

E-mail: brokeny_2008@mail.ru, shmaneva@list.ru

Аннотация. Целью настоящей работы является обзор актуальных данных о патогенетических механизмах формирования хронической спонтанной крапивницы и возможности применения нового поколения блокаторов тирозинкиназы Брутона. Хроническая спонтанная крапивница – заболевание, нередко трудно поддающееся терапии и значительно ухудшающее качество жизни пациентов. Стандартная терапия антигистаминными препаратами и анти-IgE терапия омализумабом в некоторых случаях не приводит к достижению удовлетворительных показателей в лечении. Результатами проведенных в последние годы исследований явилось уточнение механизмов формирования высыпаний у данной группы больных, обновление патогенетической классификации и создание новых лекарственных препаратов, способных влиять на течение хронической спонтанной крапивницы. Тирозинкиназа Брутона – одна из наиболее значимых мишеней для новых таргетных лекарственных средств-ингибиторов, самым перспективным из которых на сегодняшний день является ремибрутиниб. Ремибрутиниб, новый пероральный ингибитор тирозинкиназы Брутона, обладает улучшенным профилем эффективности и безопасности по сравнению со своими предшественниками, взаимодействует с неактивной конформацией тирозинкиназы Брутона с необратимым её ингибированием для достижения высокоселективного и устойчивого эффекта.

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, иммунопатогенез, омализумаб, тирозинкиназа Брутона, ремибрутиниб

Для цитирования: Шкодкина С.А., Афонина И.А. 2025. Хроническая спонтанная крапивница: особенности иммунопатогенеза и новые подходы к лечению. *Актуальные проблемы медицины*, 48(1): 5–14. DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-1-5-14

Финансирование: Работа выполнена без внешних источников финансирования.

Chronic Spontaneous Urticaria: Features of Immunopathogenesis and New Approaches to Treatment

Svetlana A. Shkodkina , Irina A. Afonina

I.S. Turgenev Orel State University,

95 Komsomolskaya St., Orel 302026, Russia

E-mail: brokeny_2008@mail.ru, shmaneva@list.ru

Abstract. The purpose of this work is to review current data on the pathogenetic mechanisms of the formation of chronic spontaneous urticaria and the possibility of using a new generation of Bruton tyrosine kinase blockers. Chronic

© Шкодкина С.А., Афонина И.А., 2025



spontaneous urticaria is a disease that is often difficult to treat and significantly deteriorates the patients' life quality. Standard therapy with antihistamines and anti-IgE therapy with omalizumab in some cases does not lead to satisfactory treatment results. The results of studies conducted in recent years have made it possible to clarify the mechanisms of rash formation in this group of patients, update the patho-genetic classification and create new drugs that can affect the course of chronic spontaneous urticaria. Bruton's tyrosine kinase is one of the most significant targets for new targeted inhibitor drugs, the most promising of which today is remibrutinib. Remibrutinib, a new oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor having an improved efficacy and safety profile compared to its predecessors; it interacts with the inactive con-formation of Bruton's tyrosine kinase providing its irreversible inhibition to achieve a highly selective and sustainable effect.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, immunopathogenesis, omalizumab, Bruton's tyrosine kinase, remibrutinib

For citation: Shkodkina S.A., Afonina I.A. 2025. Chronic Spontaneous Urticaria: Features of Immunopathogenesis and New Approaches to Treatment. *Challenges in Modern Medicine*, 48(1): 5–14 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2025-48-1-5-14

Funding: The work was completed without external sources of funding.

Введение

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – относительно распространенное дерматологическое заболевание, характеризующееся внезапным и непредсказуемым возникновением зудящих волдырей и/или ангиоотека, длящегося более шести недель. Это гистаминергическое расстройство, опосредованное тучными клетками, значительно ухудшающее качество жизни пациентов. Текущие варианты лечения включают антигистаминные препараты, омализумаб и циклоспорин в поэтапном алгоритмическом подходе, направленном на полный контроль симптомов. Однако ответ пациентов на эти терапевтические варианты не всегда предсказуем/адекватен из-за фенотипической и эндотипической гетерогенности заболевания, вследствие чего симптомы могут быть недостаточно контролируемыми. В связи с этим современные исследования направлены на выявлении биомаркеров для прогнозирования терапевтического ответа, максимальной персонализации и формирования пациентоориентированного подхода к лечению.

Целью настоящей работы является анализ современных научных данных о патогенезе хронической спонтанной крапивницы, иммунологических механизмах развития заболевания, возможностях и перспективах таргетной терапии.

Материалы и методы

Литературными источниками являлись базы данных PubMed, MedLine, Google Scholar, Scopus и eLibrary. Поиск проводился по ключевым словам среди русско- и англоязычных работ с 2018 года по 2024 год. Использовались систематические обзоры, метаанализы, когортные и рандомизированные оригинальные исследования

Анализ современных литературных источников

Хроническая спонтанная крапивница – это длительно протекающее заболевание, опосредуемое тучными клетками, клинически проявляющееся возникновением рецидивирующих волдырей с возможным сочетанием с ангионевротическим отеком при отсутствии какого-либо установленного триггера [Zuberbier et al., 2021]. Около 13 % пациентов с ХСК могут иметь в качестве проявления только ангиоотек и не развивают волдыри. Длительность течения ХСК варьиабельна, от 6 недель до нескольких лет, 11–14 % пациентов страдают ХСК более 5 лет [Fricke et al., 2020]. Максимальная длительность течения ХСК не определена, имеются данные о продолжительности заболевания до 204 месяцев, доля пациентов, достигших ремиссии в течение 5 лет, варьировалась от 29 % до 71 % [Maurer et al., 2017].

Эпидемиологические исследования показывают, что ХСК имеется у 1–2 % населения в мире. Заболевание встречается в два раза чаще у женщин, чем у мужчин, наиболее распространено среди пациентов в возрасте 40–59 лет, у детей гендерных и возрастных отличий не выявлено [Fricke et al., 2020]. Имеются исследования о негативном влиянии ХСК на качество жизни со значительным воздействием на межличностные отношения, работу, социальные функции и сон. Кроме того, у пациентов с ХСК часто развиваются сексуальная дисфункция, расстройства сна и сопутствующие психиатрические заболевания, например, депрессия и тревожность [Mendelson et al., 2017]. Так, проведенное исследование «Оценка экономического и гуманистического бремени пациентов с хронической спонтанной/идиопатической крапивницей» (ASSURE-CSU: ASSEssment of the Economic and Humanistic Burden of Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria patiEnts) показало, что более 20 % пациентов с ХСК пропускают не менее 1 часа работы в неделю, а общее ухудшение производительности труда составило 27 %, значительное число пациентов (32,8 %) сообщило об ограничениях, связанных с крапивницей, в повседневной нерабочей деятельности. 14 % пациентов, участвовавших в исследовании ASSURE-CSU, вынуждены были обращаться за неотложной помощью, а 8 % – получать стационарное лечение [Maurer et al., 2017].

Бремя пациентов с ХСК также осложняется ассоциацией ХСК с широким спектром сопутствующих заболеваний. В многочисленных исследованиях изучено сочетание ХСК с другими группами заболеваний, такими как аллергический ринит и астма, заболевания щитовидной железы, ревматические и воспалительные заболевания [Sánchez-Borges et al., 2021], а также возможная корреляция между частотой сопутствующих заболеваний и продолжительностью крапивницы [Agondi et al., 2023]. Заболевания щитовидной железы наиболее часто встречались у пациентов с ХСК (50 % наблюдений). Кроме того, пациенты с ХСК (особенно взрослые пациенты женского пола и пациенты с отягощенным семейным анамнезом) имеют повышенный риск развития витилиго, пернициозной анемии и тиреоидита Хашимото [Kolkhir et al., 2017]. В скандинавском исследовании на основании датского национального реестра пациентов (DNPR) с ХСК, рефрактерных к лечению антигистаминными препаратами, была продемонстрирована повышенная распространенность атопических заболеваний, включая атопический дерматит, астму и риноконъюнктивит [Thomsen et al., 2017; Ghazanfar et al., 2020]. Мастоцитоз и анафилаксия также были в значительной степени связаны с ХСК [Kim et al., 2018].

Патогенез. Развитие как волдырей, так и ангиотека при ХСК обусловлено активацией тучных клеток кожи и высвобождением медиаторов [Zuberbier et al., 2021]. Помимо тучных клеток, патогенез ХСК включает формирование воспалительного инфильтрата с взаимодействием множества эффекторных клеток, включая Т-клетки, базофилы и эозинофилы [Altrichter et al., 2020]. Несмотря на то, что пациенты с ХСК нередко сообщают об обострении своего заболевания в ответ на стресс, инфекции, продукты питания или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, эти триггеры не являются специфическими, и симптомы не могут быть воспроизведены путем провокации в контролируемых условиях [Zuberbier et al., 2021; Kolkhir et al., 2022].

На настоящее время рассматриваются по крайней мере 2 возможные причины ХСК, ассоциированные с 2 аутоиммунными эндотипами с различными типами аутоантител, которые связаны с активацией тучных клеток кожи [Sánchez-Borges et al., 2021; Kolkhir et al., 2022]. Эти эндотипы ХСК получили названия на основе классификации реакций гиперчувствительности Гелла (Gell) и Кумбса (Coombs). Поскольку гиперчувствительность I типа характеризуется аберрантной продукцией IgE, пациенты, имеющие аутоантитела IgE, были отнесены к аутоиммунному эндотипу ХСК типа I (тип I aiCSU), также называемому аутоаллергическим типом ХСК. В отличие от классической гиперчувствительности I типа, которую «включают» экзогенные аллергены, тип I аутоиммунной ХСК характеризуется антителами IgE, направленными на собственные антигены (также называемые аутоаллергенами) [Bracken et al., 2019]. Гиперчувствительность типа IIb характеризуется антителозависимым процессом, в котором специфические антитела IgG связываются с аутоантигенами, вызывая патологические состояния. Таким образом, пациенты с ХСК, у которых присутствуют аутоантитела IgG, были отнесены к аутоиммунному типу эндотипа IIb [Bracken et al., 2019; Schoepke et al., 2019; Kolkhir et al., 2022].



Оба эндотипа ХСК имеют один и тот же фенотип, то есть возникновение зудящих волдырей и ангиоотека, и одинаковые механизмы влияния медиаторов активации тучных клеток, которые приводят к вазодилатации, повышенной проницаемости сосудистой стенки, активации нервных окончаний дермы и рекрутированию воспалительных клеток в зону воспаления. Высвобождаемые медиаторы тучных клеток оказывают свое действие посредством рецепторов на резидентных и рекрутированных клетках-мишенях кожи [Bracken et al., 2019]. Считается, что тип I ХСК (aiCSU) встречается чаще, чем тип IIb aiCSU [Schoepke et al., 2019]. При этом формы ХСК могут различаться по нескольким важным клиническим и лабораторным признакам, включая реакцию на лечение [Schoepke et al., 2019; Sánchez-Borges et al., 2021; Kolkhir et al., 2022].

Остается открытым вопрос о пусковых механизмах, приводящих к развитию ХСК. Некоторые исследования говорят о значимой роли в патогенезе антител к тиреопероксидазе. Так, Altrichter S. с соавт. [Altrichter et al., 2020] сообщили о повышенных уровнях IgE-анти-ТПО у 54 % (259 из 478) пациентов с ХСК. Продолженные разными группами учеными исследования подтвердили распространенность IgE-анти-ТПО от 34 % до 70 % в группах пациентов с ХСК [Sánchez et al., 2021; Çildağ et al., 2021]. Работа Sánchez J. с соавт. [Sánchez et al., 2021] показала более выраженную реакцию кожи в виде волдырей и гиперемии на внутрикожные пробы с ТПО у людей с ХСК по сравнению со здоровыми лицами. Той же группой ученых была выявлена перекрестная реактивность между ТПО и эозинофильной пероксидазой (ЭП) эозинофилов дермы, что может способствовать активации тучных клеток кожи у пациентов с ХСК [Sánchez et al., 2021]. Помимо IgE-анти-ТПО и IgE-анти-ЭП, у пациентов с ХСК были выявлены IgE к двухцепочечной ДНК, IL24, тканевому фактору CD142, эозинофильному катионному белку, FcεRI [Schmetzer et al., 2018; Asero et al., 2020]. В общей сложности у пациентов с ХСК есть IgE к более чем 200 аутоантигенам [Schmetzer et al., 2018; Schoepke et al., 2019].

Тип IIb ХСК ассоциирован с наличием аутоантител IgG к IgE или к его высокоаффинному рецептору FcεRI [Schmetzer et al., 2018; Schoepke et al., 2019]. Первые данные о гистаминлиберирующих аутоантителах IgG к IgE были получены в 1988 г. Gruber B.L. с соавт., и это наблюдение сопровождалось демонстрацией образования волдырей в месте внутрикожной инъекции аутологичной сыворотки, теперь известной как кожный тест с аутологичной сывороткой (ASST) [Gruber et al., 1988]. Тип IIb аутоиммунной ХСК оставался плохо изученным в течение многих лет. Работы последних лет позволили установить некоторые механизмы патогенеза данного варианта ХСК. В опубликованных в 2019 г. результатах исследования PURIST (Profiling Urticaria for the Identify of Subtypes) на значительной популяции пациентов с ХСК были оценены 3 определяющих признака типа IIb аутоиммунной ХСК: положительный тест с аутологичной сывороткой, присутствие IgG-анти-FcεRI/IgG-анти-IgE антител и положительный тест активации базофилов. Данные исследования PURIST показали, что менее 10 % пациентов развивают ХСК по IIb аутоиммунному типу, имеют более тяжелый вариант течения заболевания, низкие уровни общего IgE и высокие уровни аутоантител к тиреоидной пероксидазе [Schoepke et al., 2019]. В процессе исследований появилось несколько дополнительных маркеров аутоиммунной ХСК типа IIb, включая ночные симптомы, эозинопению и низкие уровни общего IgA, слабый и/или медленный ответ на стандартное лечение антигистаминными препаратами и омализумабом [Kolkhir et al., 2020; Marcelino et al., 2021].

В связи с вышеизложенным изучение молекулярно-клеточных механизмов формирования и развития ХСК позволило усовершенствовать подходы к терапии и начать разработку пациенториентированных биологических методов лечения.

Перспективы лечения. В настоящее время лечение пациентов с ХСК предполагает поэтапный подход, включающий антигистаминную терапию и предупреждение дегрануляции тучных клеток [Khan et al., 2021; Zuberbier et al., 2021]. Принципы лечения нашли отражение в согласительных документах, в т. ч. Российских клинических рекомендациях по крапивнице 2023 г. Первые этапы стандартного лечения включают в себя H1-антигистаминные препараты

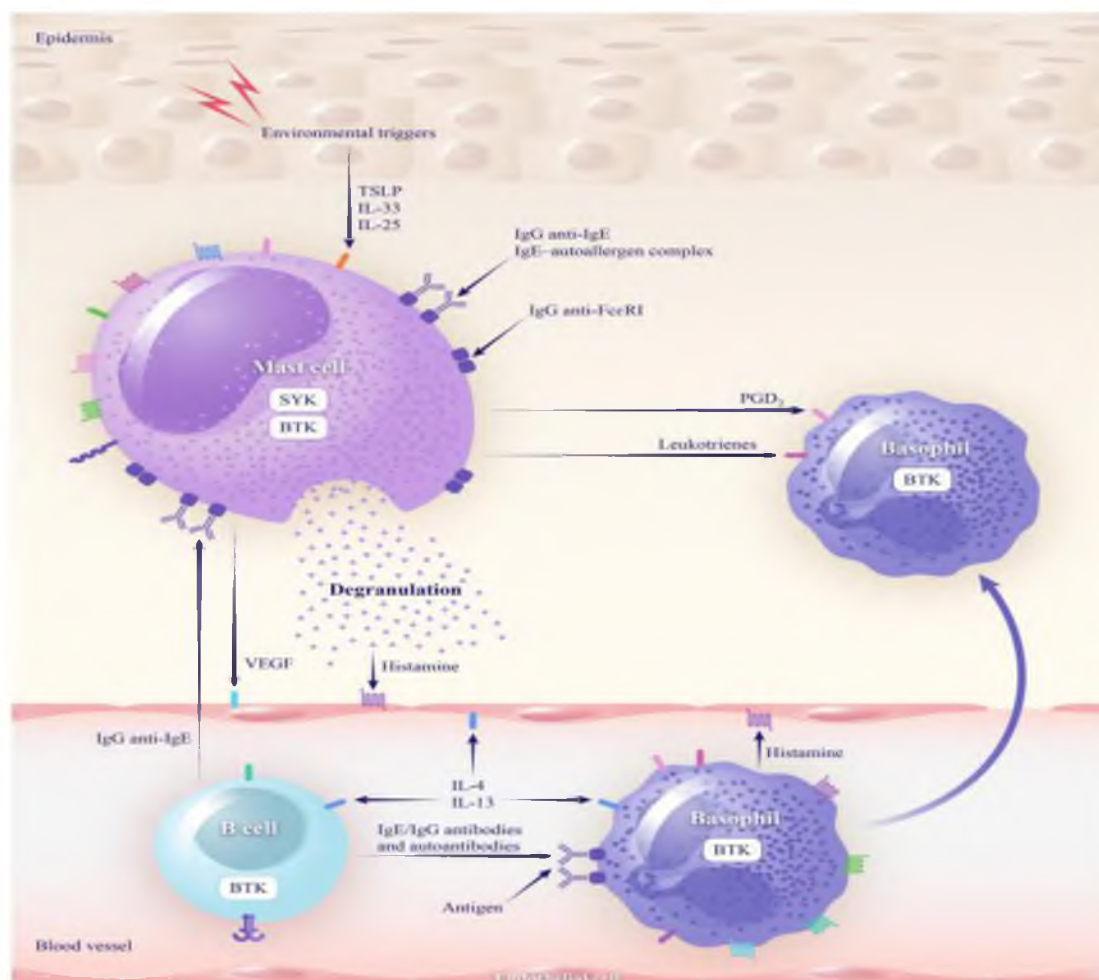
второго поколения с последующим увеличением дозы до 4-кратной при отсутствии или недостаточном ответе на стандартную дозировку. В случаях, резистентных к антигистаминным препаратам, следующей ступенью терапии является омализумаб – гуманизированное антитело IgG-типа против IgE [Zuberbier et al., 2021]. Полученные данные о роли аутоантител IgE дали старт исследованиям о возможности применения препарата омализумаб в терапии ХСК [Kim et al., 2018; Kolkhir et al., 2020; Zuberbier et al., 2021; Orzan et al., 2022].

Омализумаб ингибирует взаимодействие между IgE и его высокоаффинным рецептором FcεRI. Следствием этого является блокада активации тучных клеток и базофилов, а также снижение стимулирующего влияния IgE на В-клетки и антигенпрезентирующие клетки посредством связывания с низкоаффинным рецептором CD23. Помимо этого, высвобождение медиаторов воспаления значительно снижается благодаря диссоциирующему действию омализумаба на ранее связанный тучными клетками и базофилами IgE. В рандомизированных контролируемых исследованиях до 70 % пациентов с резистентной к антигистаминным препаратам ХСК и IgE-анти-ТРО показали полную протекцию развития уртикарных высыпаний волдырей по сравнению с 4,5 % пациентов в группе плацебо [Calzari et al., 2024]. Слабый ответ или отсутствие ответа на омализумаб были связаны с наличием маркеров аутоиммунной ХСК типа IIb: положительный тест активации базофилов, низкий уровень общего IgE, высокий уровень IgG-анти-ТПО, низкий уровень эозинофилов и базофилов периферической крови [Giménez-Arnau, Salman, 2020; Toubi, Vadasz, 2021]. Вместе с тем, несмотря на высокую клиническую эффективность омализумаба, данные исследования AWARE (A World-wide Antihistamine-Refractory chronic urticaria patient Evaluation) говорят об отсутствии контроля у значительной части пациентов (27,1 %) с ХСК после 24 месяцев лечения омализумабом [Maurer et al., 2020]. Это обстоятельство стимулирует более детальное изучение иммунопатогенеза хронической спонтанной крапивницы и поиск новых подходов к терапии.

Так, было показано, что оба механизма активации тучных клеток и базофилов при ХСК (аутоиммунитет типа I и аутоиммунитет типа IIb) могут сосуществовать одновременно у одного и того же пациента [Bernstein et al., 2024]. Кроме того, является доказанным факт, что активация рецептора В-клеток играет ключевую роль в ХСК, генерируя аутореактивные В-клетки и продукцию аутоантител. Центральным звеном сигнализации FcεRI и рецепторов В-клеток является тирозинкиназа Брутона (ВТК), белок, экспрессируемый в различных иммунных клетках, включая тучные клетки и базофилы, В-лимфоциты, NK-клетки, фагоцитирующие и антигенпредставляющие клетки [Mendes-Bastos et al., 2022]. ВТК является основным компонентом нескольких сигнальных путей, включая сигнальные пути рецептора В-клеток (BCR), Toll-подобного рецептора (TLR), хемокинового рецептора и Fc-рецептора, а также прямым регулятором инфламмосомы пиринсодержащего домена 3 семейства NLR (NLRP3) [Weber et al., 2017; Mendes-Bastos et al., 2022] (38, 39). Помимо этого, ВТК регулирует проведение в тучных клетках, вызывая их активацию и дегрануляцию, что приводит к высвобождению мощных медиаторов воспаления, таких как гистамин, триптаза, фактор активации тромбоцитов, простагландин, лейкотриены, TNF, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 и IL-31 [Kolkhir et al., 2022a, б] (см. рис).

Учитывая, что сигнал FcεRI играет ведущую роль как в аутоаллергических, так и в аутоиммунных механизмах патогенеза заболеваний, то таргетное воздействие на цитоплазматические медиаторы этого пути, такие как ингибирование ВТК, может выступать четкой терапевтической целью при ХСК [Kaplan et al., 2023].

Ингибиторы ВТК раннего поколения, на роль которых в лечении аллергических и аутоиммунных заболеваний возлагались большие надежды, показали недостаточно благоприятный профиль безопасности. Однако высокая терапевтическая потребность стимулировала дальнейшие изыскания, результатом которых явилось создание нового поколения ингибиторов ВТК, которые в настоящее время включены в клинические испытания по изучению эффективности и безопасности у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, включая ХСК.



Основные типы клеток, участвующие в патогенезе ХСК
Key cell types involved in CSU pathogenesis

Новый пероральный высокоселективный ингибитор ВТК, исследуемый в отношении ХСК, ремибрутиниб (LOU064), сочетает в себе влияние на неактивную конформацию ВТК с необратимым ингибированием для достижения высокоселективного и устойчивого эффекта [Angst et al., 2020]. Установлено, что ремибрутиниб унетает IgE-опосредованное высвобождение гистамина из тучных клеток *in vitro* и IgE-опосредованную активацию базофилов у здоровых добровольцев [Angst et al., 2020; Kaul et al., 2021]. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что ремибрутиниб ингибирует активацию базофилов и тучных клеток, вызванную сывороткой пациентов с хронической крапивницей [Gimeno et al., 2023].

Ремибрутиниб оценивался в двух исследованиях 3 фазы у пациентов с ХСК, рефрактерных к антигистаминным препаратам (NCT05032157 и NCT05030311). В рандомизированном исследовании фазы 2b у пациентов с недостаточным контролем ХСК антигистаминными препаратами и омализумабом (NCT03926611; N = 311) ремибрутиниб привел к быстрому снижению активности заболевания по сравнению с плацебо: как крапивница, так и зуд уменьшились уже на 1-й неделе с устойчивым эффектом до конца лечения на 12-й неделе [Maurer et al., 2022]. 52-недельное расширенное исследование (NCT04109313; N = 194) подтвердило эти результаты, при этом 28,6 % и 55,8 % пациентов, получавших ремибрутиниб, достигли еженедельного нулевого балла активности крапивницы, суммированного за 7 дней (отсутствие крапивницы или зуда за последние 7 дней) на 2-й и 52-й неделе соответственно. Быстрый старт клинического улучшения указывает на первоочередное угнетение проведения сигнала FcεRI в тучных клетках и базофилах [Maurer et al., 2022; Gimeno et al., 2023]. Наиболее частыми неже-

лательными явлениями (НЯ) (составляющими $\geq 5\%$ всех НЯ), зарегистрированными при применении ремибрутиниба в исследовании фазы 2b, были головная боль, назофарингит и обострение ХСК, большинство НЯ были легкими и не зависели от дозы [Maurer et al., 2022]. Также изучалась вероятность развития инфекционных осложнений на фоне приема ремибрутиниба, так как последний, блокируя рецепторы В-лимфоцитов, влияет на процесс антителообразования. В исследованиях фазы 2 частота инфекционных осложнений составляла 24 % при приеме ремибрутиниба против 21 % в контрольной группе [Metz et al., 2021; Maurer et al., 2022].

Maurer M. et al. в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 2b изучали режим дозирования ремибрутиниба для определения зависимости клинической эффективности и профиля безопасности препарата от дозы у пациентов с ХСК [Maurer et al., 2022]. Клинический эффект оценивался по изменению Индекса активности крапивницы 7/ Urticaria Activity Score 7 (UAS7). Использование в качестве конечных точек $UAS7 = 0$ (полный ответ на лечение, отсутствие крапивницы и зуда) и $UAS7 \leq 6$ (хорошо контролируемая активность заболевания) показало, что все дозы ремибрутиниба обеспечивали быстрые и клинически значимые улучшения по сравнению с плацебо. Регрессия клинических признаков (крапивница) и симптомов (зуд) у пациентов с ХСК наблюдались уже на 1-й неделе и сохранялись до конца лечения (12-я неделя). Высокие показатели ответа были зарегистрированы для всех доз ремибрутиниба в течение 12-недельного периода лечения с точки зрения полного ответа на лечение и хорошо контролируемого заболевания, но применение 25 мг два раза в день было особенно эффективно по сравнению с плацебо. Предшествующее использование анти-IgE-терапии не повлияло на изменение показателя UAS7, поскольку не было отмечено существенных различий между пациентами, ранее получавшими анти-IgE-терапию и не получавшими таковую, ни в группе ремибрутиниба (любая доза), ни в группе плацебо. Ремибрутиниб в данном исследовании показал благоприятный профиль безопасности во всех используемых дозировках, дозозависимые эффекты не были установлены. Прекращение приема исследуемого препарата из-за НЯ было зарегистрировано у 2,6 % (7/267) пациентов и ни у одного пациента (0/42) в группе плацебо. 58,1 % (155/267) пациентов, получавших ремибрутиниб в рамках исследования, сообщили по крайней мере об 1 эпизоде нежелательных явлений. В 38,6 % случаев НЯ были зарегистрированы как легкие (33,3 % в группе сравнения), в 16,9% – средней степени тяжести (9,5 % в группе сравнения) и у 2,6 % пациентов отмечались тяжелые НЯ (в контрольной группе отсутствовали).

Выводы

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении хронической крапивницы, у значительной части больных не удается достигнуть достаточного контроля над симптомами, используя традиционные терапевтические схемы. Новые разрабатываемые стратегии таргетной терапии могут облегчить бремя пациентов, рефрактерных к использованию антигистаминных препаратов и анти-IgE-терапии. Так, тирозинкиназа Брутона, ключевая роль которой в иммуноопосредованном патогенезе ХСК подтверждена многочисленными исследованиями, является одной из наиболее перспективных мишеней для этих разработок. Создание ингибиторов ВТК с улучшенной селективностью и, соответственно, более приемлемым профилем безопасности является многообещающим направлением фармакологии. Ремибрутиниб (LOU064), новый пероральный ингибитор ВТК, показал в исследованиях высокую избирательность действия и достаточную безопасность и может рассматриваться в качестве потенциально предпочтительного варианта перорального лечения для пациентов с умеренной и тяжелой формой ХСК.

References

- Agondi R.C., Argôlo P.N., Mousinho-Fernandes M., Gehlen B., Kalil J, Motta AA. 2023. Multiple Comorbidities in Patients with Long-Lasting Chronic Spontaneous Urticaria. *An. Bras. Dermatol.* 98(1): 93–96. doi: 10.1016/j.abd.2022.03.004.



- Altrichter S., Frischbutter S., Fok J.S., Kolkhir P., Jiao Q., Skov P.S., Metz M., Church M.K., Maurer M. 2020. The Role of Eosinophils in Chronic Spontaneous Urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 145(6): 1510–1516. doi: 10.1016/j.jaci.2020.03.005.
- Angst D., Gessier F., Janser P., Vulpetti A., Wälchli R., Beerli C., Littlewood-Evans A., Dawson J., Nuesslein-Hildesheim B., Wiecek G., Gutmann S., Scheufler C., Hinniger A., Zimmerlin A., Funhoff E.G., Pulz R., Cenni B. 2020. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J. Med. Chem.* 63(10): 5102–5118. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01916.
- Asero R., Marzano A.V., Ferrucci S., Lorini M., Carbonelli V., Cugno M. 2020. Co-Occurrence of IgE and IgG Autoantibodies in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin. Exp. Immunol.* 200(3): 242–249. doi: 10.1111/cei.13428.
- Bernstein J.A., Maurer M., Saini S.S. 2024. BTK Signaling-A Crucial Link in the Pathophysiology of Chronic Spontaneous Urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 153(5): 1229–1240. doi: 10.1016/j.jaci.2023.12.008.
- Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. 2019. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol.* 10: 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.
- Calzari P., Chiei Gallo A., Barei F., Bono E., Cugno M., Marzano A.V., Ferrucci S.M. 2024. Omalizumab for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Adults and Adolescents: An Eight-Year Real-Life Experience. *J. Clin. Med.* 13(18): 5610. doi: 10.3390/jcm13185610.
- Çıldag S., Yenisey Ç., Ünübol M., Şentürk T. 2021. Comparison of Immunoglobulin E Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Chronic Spontaneous Urticaria. *Med. Pharm. Rep.* 94(1): 53–57. doi: 10.15386/mpr-1598.
- Fricke J., Ávila G., Keller T., Weller K., Lau S., Maurer M., Zuberbier T., Keil T. 2020. Prevalence of Chronic Urticaria in Children and Adults Across the Globe: Systematic Review with Meta-Analysis. *Allergy.* 75(2): 423–432. doi: 10.1111/all.14037.
- Ghazanfar M.N., Kibsgaard L., Thomsen S.F., Vestergaard C. 2020. Risk of Comorbidities in Patients Diagnosed with Chronic Urticaria: A Nationwide Registry Study. *World Allergy Organization Journal.* 13: 100097. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100097.
- Giménez-Arnau A.M., Salman A. 2020. Targeted Therapy for Chronic Spontaneous Urticaria: Rationale and Recent Progress. *Drugs.* 80(16): 1617–1634. doi: 10.1007/s40265-020-01387-9.
- Gimeno R., Ribas-Llauradó C., Pesque D., Andrades E., Cenni B., Ambros B., Pujol R., Giménez-Arnau A.M. 2023. Remibrutinib Inhibits Hives Effector Cells Stimulated by Serum from Chronic Urticaria Patients Independently of FcεR1 Expression Level and Omalizumab Clinical Response. *Clin. Transl. Allergy.* 13(3): e12227. doi: 10.1002/ct2.12227.
- Gruber B.L., Baeza M.L., Marchese M.J., Agnello V., Kaplan A.P. 1988. Prevalence and Functional Role of Anti-IgE Autoantibodies in Urticarial Syndromes. *J. Invest Dermatol.* 90(2): 213–7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462239.
- Kaplan A., Lebwohl M., Giménez-Arnau A.M., Hide M., Armstrong A.W., Maurer M. 2023. Chronic Spontaneous Urticaria: Focus on Pathophysiology to Unlock Treatment Advances. *Allergy.* 78(2): 389–401. doi: 10.1111/all.15603.
- Kaul M., End P., Cabanski M., Schuhler C., Jakab A., Kistowska M., Kinhikar A., Maiolica A., Sinn A., Fuhr R., Cenni B. 2021. Remibrutinib (LOU064): A Selective Potent Oral BTK Inhibitor with Promising Clinical Safety and Pharmacodynamics in a Randomized Phase I Trial. *Clin. Transl. Sci.* 14(5): 1756–1768. doi: 10.1111/cts.13005.
- Khan D.A., Kocatürk E., Bauer A., Aygören-Pürsün E. 2021. What's New in the Treatment of Urticaria and Angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 9(6): 2170–2184. doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.012.
- Kim B.R., Yang S., Choi J.W. 2018. Epidemiology and Comorbidities of Patients with Chronic Urticaria in Korea: A Nationwide Population-Based Study. *J. Dermatol (Tokyo)* 45: 10–16. doi: 10.1111/1346-8138.14075.
- Kolkhir P., Muñoz M., Asero R., Ferrer M., Kocatürk E., Metz M., Xiang Y.K., Maurer M. 2022 Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 149(6): 1819–1831. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.010.
- Kolkhir P., Borzova E., Grattan C., Asero R., Pogorelov D., Maurer M. 2017. Autoimmune Comorbidity in Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review. *Autoimmun Rev.* 16(12): 1196–1208. doi: 10.1016/j.autrev.2017.10.003.

- Kolkhir P., Church M.K., Altrichter S., Skov P.S., Hawro T., Frischbutter S., Metz M., Maurer M. 2020. Eosinopenia, in Chronic Spontaneous Urticaria, Is Associated with High Disease Activity, Autoimmunity, and Poor Response to Treatment. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8(1): 318–325.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.025.
- Kolkhir P., Elieh-Ali-Komi D., Metz M., Siebenhaar F., 2022. Maurer M. Understanding Human Mast Cells: Lesson from Therapies for Allergic and Non-Allergic Diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 22(5): 294–308. doi: 10.1038/s41577-021-00622-y.
- Kolkhir P., Giménez-Arnau A.M., Kulthanan K., Peter J., Metz M., Maurer M. Urticaria. 2022. *Nat Rev Dis Primers.* 8(1): 61. doi: 10.1038/s41572-022-00389-z.
- Marcelino J., Baumann K., Skov P.S., Pereira Santos M.C., Wyroslak I., Scheffel J., Altrichter S., Woetmann A., Pereira-Barbosa M., Costa C., Maurer M. 2021. What Basophil Testing Tells Us About CSU Patients – Results of the CORSA Study. *Front Immunol.* 12: 742470. doi: 10.3389/fimmu.2021.742470.
- Maurer M., Abuzakouk M., Bérard F., Canonica W., Oude Elberink H., Giménez-Arnau A., Grattan C., Hollis K., Knulst A., Lacour J.P., Lynde C., Marsland A., McBride D., Nakonechna A., Ortiz de Frutos J., Proctor C., Sussman G., Sweeney C., Tian H., Weller K., Wolin D., Balp M.M. 2017. The Burden of Chronic Spontaneous Urticaria is Substantial: Real-World Evidence from ASSURE-CSU. *Allergy.* 72(12): 2005–2016. doi: 10.1111/all.13209.
- Maurer M., Berger W., Giménez-Arnau A., Hayama K., Jain V., Reich A., Haemmerle S., Lheritier K., Walsh P., Xia S., Storim J. 2022. Remibrutinib, a Novel BTK Inhibitor, Demonstrates Promising Efficacy and Safety in Chronic Spontaneous Urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 150(6): 1498–1506.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.027.
- Maurer M., Costa C., Gimenez Arnau A., Guillet G., Labrador-Horrillo M., Lapeere H., Meshkova R., Savic S., Chapman-Rothe N. 2020. Antihistamine-Resistant Chronic Spontaneous Urticaria Remains Undertreated: 2-Year Data from the AWARE Study. *Clin. Exp. Allergy.* 2020 Oct; 50(10): 1166–1175. doi: 10.1111/cea.13716. Epub 2020 Sep 3.
- Mendelson M.H., Bernstein J.A., Gabriel S., Balp M.M., Tian H., Vietri J., Lebwohl M. 2017. Patient-Reported Impact of Chronic Urticaria Compared with Psoriasis in the United States. *J. Dermatolog. Treat.* 28(3): 229–236. doi: 10.1080/09546634.2016.1227421.
- Mendes-Bastos P., Brasileiro A., Kolkhir P., Frischbutter S., Scheffel J., Moñino-Romero S., Maurer M. 2022. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition-An Emerging Therapeutic Strategy in Immune-Mediated Dermatological Conditions. *Allergy.* 77(8): 2355–2366. doi: 10.1111/all.15261.
- Metz M., Sussman G., Gagnon R., Staubach P., Tanus T., Yang W.H., Lim J.J., Clarke H.J., Galanter J., Chinn L.W., Chu T., Teterina A., Burgess T., Haddon D.J., Lu T.T., Maurer M. 2021. Fenebrutinib in H₁ Antihistamine-Refractory Chronic Spontaneous Urticaria: A Randomized Phase 2 Trial. *Nat. Med.* 27(11): 1961–1969. doi: 10.1038/s41591-021-01537-w.
- Orzan O.A., Popa L.G., Mihai M.M., Cojocaru A., Giurcăneanu C., Dorobanțu A.M. 2022. Current and Future Approaches in Management of Chronic Spontaneous Urticaria Using Anti-IgE Antibodies. *Medicina (Kaunas).* 58(6): 816. doi: 10.3390/medicina58060816.
- Sánchez J., Sánchez A., Cardona R. 2019. Causal Relationship Between Anti-TPO IgE and Chronic Urticaria by In Vitro and In Vivo Tests. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 11(1): 29–42. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.29.
- Sánchez J., Sánchez A., Munera M., Garcia E., Lopez J.F., Velásquez-Lopera M., Cardona R. 2021. Presence of IgE Autoantibodies Against Eosinophil Peroxidase and Eosinophil Cationic Protein in Severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 13(5): 746–761. doi: 10.4168/aaair.2021.13.5.746.
- Sánchez-Borges M., Ansotegui I.J., Baiardini I., Bernstein J., Canonica G.W., Ebisawa M., Gomez M., Gonzalez-Diaz S.N., Martin B., Morais-Almeida M., Ortega Martell J.A. 2021. The Challenges of Chronic Urticaria Part 1: Epidemiology, Immunopathogenesis, Comorbidities, Quality of life, and Management. *World Allergy Organ J.* 14(6): 100533. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100533.
- Schmetzer O., Lakin E., Topal F.A., Preusse P., Freier D., Church M.K., Maurer M. 2018. IL-24 is a Common and Specific Autoantigen of IgE in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 142(3): 876–882. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.035.
- Schoepke N., Asero R., Ellrich A., Ferrer M., Gimenez-Arnau A., E H Grattan C., Jakob T., Konstantinou G.N., Raap U., Skov P.S., Staubach P., Kromminga A., Zhang K., Bindeslev-Jensen C.,



- Daschner A., Kinaciyan T., Knol E.F., Makris M., Marrouche N., Schmid-Grendelmeier P., Sussman G., Toubi E., Church M.K., Maurer M. 2019. Biomarkers and Clinical Characteristics of Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: Results of the PURIST Study. *Allergy*. 74(12): 2427–2436. doi: 10.1111/all.13949.
- Thomsen S.F., Pritzler E.C., Anderson C.D. 2017 Chronic Urticaria in the Real-Life Clinical Practice Setting in Sweden, Norway and Denmark: Baseline Results from the Non-Interventional Multicentre AWARE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 31: 1048–1055. doi: 10.1111/jdv.14210.
- Toubi E., Vadasz Z. 2021 Predictive Features Associated with Chronic Spontaneous Urticaria Recurrence. *J Dermatol*. 48(11): 1786–1788. doi: 10.1111/1346-8138.16119.
- Weber A.N.R., Bittner Z., Liu X., Dang T.M., Radsak M.P., Brunner C. 2017 Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. *Front Immunol*. 8: 1454. doi: 10.3389/fimmu.2017.01454.
- Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., Ballmer-Weber B., Bangert C., Ben-Shoshan M., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brockow K., Brzoza Z., Chong Neto H.J., Church M.K., Criado P.R., Danilycheva I.V., Dressler C., Ensina L.F., Fonacier L., Gaskins M., Gáspár K., Gelincik A., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalves M., Grattan C., Grosber M., Hamelmann E., Hébert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Kessel A., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Lauerma A., Leslie T.A., Magerl M., Makris M., Meshkova R.Y., Metz M., Micallef D., Mortz C.G., Nast A., Oude-Elberink H., Pawankar R., Pigatto P.D., Ratti Sisa H., Rojo Gutiérrez M.I., Saini S.S., Schmid-Grendelmeier P., Sekerel B.E., Siebenhaar F., Siiskonen H., Soria A., Staubach-Renz P., Stingeni L., Sussman G., Szegedi A., Thomsen S.F., Vadasz Z., Vestergaard C., Wedi B., Zhao Z., Maurer M. 2022 The International EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria. *Allergy*. 77(3): 734–766. doi: 10.1111/all.15090.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interests: no potential conflict of interest related to this article was reported.

Поступила в редакцию 30.01.2025

Поступила после рецензирования 10.02.2025

Принята к публикации 12.02.2025

Received January 30, 2025

Revised February 10, 2025

Accepted February 12, 2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шкодкина Светлана Анатольевна, старший преподаватель кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID:0000-0001-5622-5960](https://orcid.org/0000-0001-5622-5960)

Афони́на Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и специализированных клинических дисциплин, Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, г. Орёл, Россия

 [ORCID:0000-0001-9147-169X](https://orcid.org/0000-0001-9147-169X)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svetlana A. Shkodkina, Senior Lecturer of the Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia

Irina A. Afonina, Candidate of Sciences in Medicine, Associate Professor of the Department of Immunology and Specialized Clinical Disciplines, I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia