

ПРЕДИКТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

Н.А. Синельникова¹, Н.М. Калинина², Н.Д. Савенкова¹, Н.В. Бычкова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины МЧС России, г. Санкт-Петербург, Россия

С целью выявления особенностей течения хронической крапивницы (ХК) у детей изучены клинико-иммунологические маркеры тяжести и длительности болезни, используя недельную шкалу оценки активности ХК UAS7 (UAS7 – urticaria activity score, 7 days). В данном исследовании выявлены некоторые клинические и иммунологические характеристики ХК у детей с разной степенью тяжести (активностью) и длительностью болезни. Установлено, что повышение количества активированных базофилов (Bat-203c++), активация системы комплемента (повышение уровня C3a, C1inh) являются неблагоприятными лабораторными маркерами, указывающими на более длительные сроки болезни и выраженную активность ХК. Определены лабораторные маркеры чувствительных и рефрактерных к антигистаминной (H1-АГ) терапии пациентов (повышение уровня общего IgE и C3a у чувствительных к H1-АГ; нормальные показатели общего IgE и более значимое повышение C3a у рефрактерных к H1-АГ пациентов). Выявлена ассоциация между активацией системы комплемента, нормальными показателями общего IgE и степенью активности ХК у детей с более длительными сроками болезни, рефрактерных к АГ-терапии. Из 65 детей с ХК 32 (50%) достигли полной ремиссии через 6–12 месяцев, 26 (40%) через 2–3 года, у 7 (10%) сохранялись эпизодические симптомы ХК разной степени интенсивности.

Ключевые слова: дети, хроническая крапивница, UAS7, система комплемента, базофилы.

Predicting factors linked to severity and disease duration in children with chronic urticaria

N.A. Sinelnikova¹, N.M. Kalinina², N.D. Savenkova¹, N.V. Bychkova²

¹ State budget institution of higher professional education «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University»

Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² All-Russian Center of Extreme and Radiation Medicine, Russian Ministry of Extreme Situation, Saint-Petersburg, Russia

Were studied clinical and immunological markers of severity and duration of the disease, using the weekly scale of activity of CU – UAS7 (UAS7-urticaria activity score, 7 days) in order to verify the features of chronic urticaria (CU) in children. This study revealed some clinical and immunological characteristics of CU in children with varying severity (activity) and duration of the disease. It is found that increasing the number of activated basophiles (Bat-203c++), activation of the complement system (increase of level of C3a, C1inh) are not favorable laboratory markers indicating longer periods of illness and expressed activity of the CU. Laboratory markers of patients sensitive and refractory to antihistamine (AH) therapy were determined (the elevation of total IgE and C3a in sensitive to H1-AH; normal values of total IgE and a significant increase of C3a in refractory to H1-AH patients). Was revealed the association between the activation of complement system, normal IgE values and the degree of CU activity in children with longer periods of the disease, refractory to AH therapy. Among the 65 children with CU, 32 (50%) achieved complete remission after 6 months – 1 year, 26 (40%) after 2 to 3 years, 7 (10%) retain episodic urticaria symptoms of varying intensity.

Keywords: children, chronic urticaria, UAS7, complement system, basophile.

Хроническая крапивница (ХК) – этиологически гетерогенное заболевание или синдром, основным проявлением которого является волдырь (от лат. Urtica – волдырь). Хронической принято считать крапивницу, при которой уртикарные высыпания персистируют или рецидивируют более 6 недель [1, 2]. ХК у детей встречается реже, чем у взрослых, и в среднем составляет 0,1–0,5%, но за

последние годы распространенность ХК значительно выросла, что объясняют ростом аутоиммунных заболеваний в целом и значительным вкладом аутоиммунных механизмов при ХК [3].

Учитывая хроническое течение и длительные сроки ХК, сложности при выявлении провоцирующих факторов и не всегда четкий эффект на терапию, разработаны подходы, позволяющие контро-

лизовать течение ХК и объективно оценивать состояние ребёнка и эффективность терапии. Это дневники самоконтроля, балльная оценка тяжести крапивницы (UAS – urticaria activity score), оценка качества жизни пациентов (ICU-Q2oL – chronic urticaria quality of life instrument), тест по контролю над крапивницей (UCT – urticaria control test) [4]. Используя данные подходы, можно не только контролировать состояние ребёнка в момент наблюдения, но и прогнозировать течение болезни [5].

Наряду с объективными инструментами, основанными на клинической симптоматике и данных анамнеза, существуют и лабораторные маркеры, определяющие тяжесть и прогнозирующие развитие болезни. По данным литературы, к основным биомаркерам воспаления при ХК можно отнести количество активированных базофилов (CD203c, CD63), маркеры системного воспаления (СОЭ, CRP, IL-6, IL-18, С3, С4, TNF α и т.д.), активацию внешнего пути коагуляционного каскада (D-dimer), иммуноглобулин Е, уровень витамина D в сыворотке крови [6, 7].

Экспрессия CD203c на базофилах – наиболее известный активационный маркер, который может быть использован как потенциальный маркер тяжёлой ХК [8]. Имеются публикации относительно положительных корреляций между маркерами системного воспаления (CRP, TNF α , IL-17, IL-23) и положительным тестом с аутосывороткой (ASST+) у пациентов с наибольшей активностью болезни [9]. Данные об уровне общего IgE, как маркера тяжести и длительности болезни противоречивы. Ряд авторов показывает повышение общего IgE у пациентов со тяжелой и среднетяжелой ХК, ассоциированной с IgE-аутореактивностью и повышенными аутоантителами класса Е к тиреопероксидазе и тиреоглобулину [10, 11]. Тем не менее, есть публикации, где общий IgE имеет обратные корреляции с тяжестью болезни и марке-

рами системного воспаления [12]. Такие исследования в детских популяциях ограничены.

Рассматривая ХК у детей, нельзя не учитывать наличие хронического инфекционного процесса, хотя в настоящее время эти факторы расцениваются как триггерные, не являющиеся основной причиной болезни. Тем не менее, известно, что явление микробной мимикрии является одним из механизмов запуска аутоиммунной патологии. Доминирование аутоиммунных механизмов, в том числе и на фоне инфекционного процесса, являются маркером неблагоприятного течения ХК [13]. При ХК у детей антигенная мимикрия описана при инфицировании *Helicobacter pylori* (40–90%), *Yersinia enterocolitica* (30–40%), *Streptococcus pyogenes* (20–30%) [14]. Предполагают, что сочетание ХК и инфекции вызывает развитие IgE-опосредованных и иммунокомплексных аллергических реакций, а некоторые суперантигены способны вызывать иммунологическую дисрегуляцию, являясь мощными митогенами (*Staphylococcus aureus*) [15].

Цель исследования: изучить клинические и иммунологические маркеры тяжести и длительности болезни у детей с ХК, используя недельную шкалу оценки активности ХК UAS7 (UAS7 – urticaria activity score, 7 days).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 65 детей от 9 месяцев до 18 лет, средний возраст 10,1 года $\pm$ 4,8; 32 (49%) мальчика и 33 (51%) девочки, госпитализированных в клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), а также обратившихся за амбулаторной помощью в консультативно-диагностический центр СПбГПМУ.

Контрольную группу для детей с крапивницей составили 25 человек аналогичного возраста (сред-

Сведения об авторах:

Синельникова Надежда Алексеевна – врач аллерголог-иммунолог Консультативно-диагностического центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Александра Матросова, д. 22, e-mail: N_Sinelnikova@mail.ru.

Калинина Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, e-mail: Doctkalin@mail.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru.

Бычкова Наталья Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54, e-mail: BNV19692007@yandex.ru.

Таблица 1. Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени её тяжести и течения по шкале UAS7 (2016) [1, 4, 13]

Баллы	Волдыри	Зуд
0	Отсутствуют	Отсутствует
1	Малое количество (<20 волдырей за 24 часа)	Слабый (имеется, но не беспокоит)
2	Умеренное (20–50 волдырей за 24 часа)	Умеренный (беспокоит, но не оказывает существенного влияния на повседневную деятельность или сон)
3	Большое (>50 волдырей за 24 часа или большая поверхность, состоящая из волдырей)	Сильный (выраженный зуд, значительно влияет на повседневную деятельность и/или сон)

Примечание. Сумма баллов учитывается за 7 дней. В зависимости от количества баллов выделяют крапивницу: контролируемая 1–6 балла; лёгкая 7–15 баллов; средняя 16–27 балла; тяжёлая 28–42 балла.

ний возраст 6,8 года $\pm$ 0,84), ранее не имевших клинических проявлений крапивницы и не страдающих сопутствующей аллергопатологией.

Обследование пациентов с ХК проводили в период обострения заболевания. Тяжесть ХК оценивали с помощью шкалы оценки активности крапивницы UAS7, проводя анкетирование пациентов, анализируя дневники самоконтроля и/или физикально осматривая их в течение 7 дней. Оценка активности крапивницы в баллах для определения степени тяжести и её течения по шкале UAS7 представлена в таблице 1. В зависимости от количества волдырей и интенсивности зуда, в течение недели наблюдения, рассчитывали общую сумму баллов, выделяя три степени тяжести заболевания: лёгкая 7–15 баллов; средняя 16–27 баллов; тяжёлая 28–42 балла в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [16]. Родителям детей младшего возраста объясняли клинические эквиваленты зуда для объективной оценки UAS7.

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие рецидивирующего течения крапивницы на протяжении не менее 6 недель, сохранение сыпи в течение не более 24 часов. Критерии исключения – резидуальные геморрагии, пурпура, наличие лихорадок при обострении крапивницы, суставной синдром, лабораторные признаки «параклинической» активности воспалительного процесса, наследственный ангионевротический отёк [17, 18].

Расширенное лабораторное обследование включало иммунологическое (общий и специфические

IgE, компоненты комплемента C3a, C4, C1inh – методом ИФА, исследование активации базофилов в периферической крови методом проточной цитометрии), верификацию инфекционных агентов (посевы из зева, носа на флору, копрологическое исследование, кровь на АТ к VEB, CMV, микоплазме, хламидиям, герпесу), дополнительные обследования по показаниям в соответствии с национальными рекомендациями.

Иммунологические исследования проводили на базе лаборатории иммунологии Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова МЧС России (ВЦЭРМ).

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа («АлкорБио», Россия).

Изучение компонентов комплемента (C1inh., C4, C3a) проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-C1-инг», «ИФА-C4», «ИФА-C3a» (ООО «Цитокин»), предназначенных для количественного определения компонентов комплемента человека в плазме крови и исследуемых образцах.

Изучение активации базофилов проводили методом проточной цитометрии (FC 500, Beckman Coulter, США) в цельной гепаринизированной крови с использованием набора Allergenicitykit (Cellular Analysis of Allergy, Beckman Coulter) в соответствии с инструкцией к набору. В пробе каждого пациента были проанализированы 500 базофилов, для четкой идентификации которых использовали параметры прямого и бокового све-

торассеяния, моноклональные антитела к CD294 и CD203с. Применяя многоэтапное гейтирование, в каждой пробе оценивали относительное количество активированных базофилов с фенотипом CD3-CRTh2+CD203c++.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для статистической обработки результатов использовали формализованные карты пациентов, выполненные в формате Windows Microsoft Excel 7.0, которые включали данные анамнеза, клинические и лабораторные характеристики обследуемых групп детей. Статистический анализ проводили в программе Statistica 6.0 с определением средних значений, стандартной ошибки и вариационного размаха. Достоверность различий в группах и связь

показателей оценивали при помощи непараметрических критериев Манна-Уитни и корреляционного анализа по ранговому методу Спирмена с применением методов визуализации таблиц и гистограмм. Достоверными различиями сравниваемых параметров считали значения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлена разная активность заболевания в период обострения у 65 детей с ХК: у 21 (32%) лёгкая ($UAS7\ 11,45 \pm 2,37$), у 26 (40%) средняя ($UAS7\ 19,96 \pm 3,04$), у 18 (28%) тяжёлая ($UAS7\ 35,25 \pm 5,3$). Клиническая характеристика группы детей с ХК представлена в таблице 2. Описание клинической картины по наличию крапивницы или сочетанию крапивницы с ангиоотёками представлено в таблице 3.

Таблица 2. *Клиническая характеристика 65 детей с ХК*

Показатели	Общая группа ХК (n=65)		Статистическая значимость $p < 0,05$
	Мальчики (n=32)	Девочки (n=33)	
Возраст дебюта, в годах	7,8±4,5		p=0,03
	6,5±4,2	8,9±4,2	
Возраст на момент обследования, в годах	10,1±4,8		p > 0,05
	8,13±4,9	11,1±4,5	
Длительность болезни, в годах	2,3±2,8		p=0,02
	1,6±1,5	2,9±3,5	
UAS7, в баллах	21,7±10,2		p=0,03
	20±7,6	25,9±11,4	

Таблица 3. *Длительность болезни и степень активности ХК в зависимости от наличия крапивницы или сочетания крапивницы и ангиоотёков в клинической картине ХК*

Клиническая картина (Кр; Кр+АО/АО)	Крапивница (Кр) n=29	Крапивница + ангиоотёк/изолиро- ванный ангиоотёк (Кр+АО/АО) n=34 и n=2	Статистическая значимость $p < 0,05$
Длительность болезни, в годах	1,3±1,7	2,8±3,2	p=0,006 r=0,4
UAS7	15,8±6,9	26,6±10,06	p=0,000006 r=0,6

У детей, у которых обострения ХК связывали с индуцированными факторами, показаны выше цифры UAS7 (ХК с индуцированными симптомами $n=30$ – UAS7: $23,1 \pm 8,8$ и ХК без индуцированных симптомов, т.е. спонтанная ХК, $n=35$ – UAS7: $16,98 \pm 3,04$). Среди наиболее частых факторов, вызывающих индуцированные симптомы, отмечали механические (дермографическая крапивница, $n=14$), холодовые (холодовая крапивница, $n=7$), стрессовые факторы и повышение температуры тела (холинергическая крапивница, $n=5$), аквагенные факторы (аквагенная крапивница, $n=3$), воздействие ультрафиолета (солнечная крапивница, $n=1$).

Наследственная предрасположенность к атопии, отмеченная у 29 (44%) детей с ХК, клинически реализовалась аллергическими заболеваниями, среди которых выделены клинические формы ($n=35$), проявляющиеся отдельными состояниями или их сочетанием: атопический дерматит, $n=11$ (17%); бронхиальная астма, $n=8$ (12%); аллергический ринит, $n=7$ (11%); лекарственная аллергия, $n=4$ (6%); поллиноз, $n=3$ (5%); острая крапивница, $n=2$ (3%). При оценке длительности болезни и активности ХК не получено статистически достоверных различий между данными показателями у детей с клиническими проявлениями аллергии и без клинических проявлений аллергии (UAS7 $21,4 \pm 9,8$ и $22,1 \pm 10,5$ соответственно; длительность болезни $2 \pm 0,7$ и $3 \pm 3,5$ соответственно). Повышение уровня общего IgE в соответствии с возрастными нормами отмечалось у 29 детей, имеющих клинические проявления аллергии. Статистически достоверных различий общего IgE в сравнении с детьми без клинических проявлений аллергии не получено (общий IgE $236,1 \pm 58,7$ и $117,3 \pm 19,8$ МЕ/мл соответственно).

У 31 (50%) ребенка имела сопутствующая хроническая соматическая патология, проявлявшаяся отдельными нозологическими формами или их сочетанием: хронический гастроуденит 34% ($n=22$), хронический тонзиллит 14% ($n=9$), хронический аденоидит 11% ($n=7$); целиакия 8% ($n=5$), аутоиммунный тиреоидит 3% ($n=2$), сахарный диабет 4% ($n=3$). Пациенты с ХК и целиакией ($n=3$) уже имели установленный диагноз целиакии по результатам биопсии кишечника, повышению антител к глиадину и генетическому анализу (выявление DQ2/DQ8) и проходили обследова-

ние в отделении гастроэнтерологии СПбГПМУ. Двум пациентам с ХК и патологией ЖКТ установлен диагноз целиакия в ходе обследования по поводу ХК по тем же критериям. Длительность и активность болезни были максимальными у детей с хронической патологией ЖКТ (UAS7 $23,4 \pm 10,5$, длительность болезни $2,6 \pm 1,5$).

Роль инфекционного фактора в обострении ХК отмечена у детей в группе с лёгкой крапивницей ($r=0,5$) в отличие от группы с тяжёлой ХК ($r=-0,48$), где выявлена отрицательная корреляционная связь активности крапивницы от наличия инфекционного фактора. Среди основных инфекционных факторов отмечены следующие: ОРИ ($n=12$); *Staphylococcus aureus* ($n=10$), выделенные при повторном бактериологическом исследовании из носоглотки ($n=6$); у некоторых пациентов отмечался и транзиторный тип носительства данной инфекции других типов ($n=4$); *Giardia lamblia* ($n=9$), выделенные при копрологическом исследовании; *Helicobacter pylori* ($n=3$); *Streptococcus* различных групп ($n=3$); *Mycoplasma pneumoniae* ($n=2$). В некоторых случаях инфекции являлись провоцирующими факторами обострения, в некоторых – находками при обследовании, но в целом диагностировались у 39 (60%) детей из общей группы детей с ХК.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Среди иммунологических параметров наибольшую зависимость от длительности болезни и активности ХК имели показатели активации базофилов, которые составили $12,11 \pm 2,05\%$ в общей группе детей с ХК. У 32 (49%) детей количество активированных базофилов не превышало референтных значений (0–6%) и составило $3,3 \pm 0,3$; у 33 (51%) отмечалось их повышение $19,7 \pm 2,7$. Дети с нормальными и повышенными цифрами базофилов демонстрировали разную длительность заболевания и активность ХК. Цифры UAS7, также как и длительность болезни, оказались повышенными у детей с количеством базофилов, превышающих нормальные показатели (таблица 2). При сравнении количества активированных базофилов у детей с ХК ($12,11 \pm 2,05\%$) и группой сравнения, состоящей из здоровых детей ($2,9 \pm 0,4\%$), выявлены статистически достоверные различия, $p=0,0001$, что указывает на выраженность воспалительных реакций у детей с ХК.

Таблица 4. Иммунологические параметры, активность и длительность болезни у детей с ХК с нормальной и повышенной активацией базофилов

Показатель	Дети с ХК с нормальной активацией базофилов (n=32)	Дети с ХК с повышенной активацией базофилов (n=33)	Статистическая значимость $p < 0,05$
Базофилы, (ВАТ-203с), % (1–6%)	3,3±0,3	19,7±2,7	$p=0,0000001$
С3а, мкг/мл (50–150)	352,2±23,8	239,4±22,1	$p=0,001$; $r=-0,4$
С4, мкг/мл (200–500)	245,3±15,9	300,6±33,1	$p < 0,05$
С1inh, мкг/мл (150–350)	395,9±42,1	530,6±34,6	$p=0,005$; $r=0,4$
UAS7, в баллах	17,8± 8,7	25,6 ± 10,5	$p = 0,001$
Длительность болезни, в годах	1,4±0,3	2,9±0,5	$p=0,02$

Примечание. В таблице 4 в скобках указаны референтные значения в соответствующих единицах измерения.

Показатели системы комплемента имели свои особенности при обострении ХК и демонстрировали повышение С3а у большинства пациентов ($n=53-81\%$); средние значения С3а составили $291,6 \pm 18,2$ (референтный интервал 50–150 нг/мл). Средние значения С4 находились в пределах референтных значений $276,7 \pm 20,5$ (референтный интервал 200–500 мкг/мл) и у большинства находились в пределах референтного интервала – 35 (54%), или оказались пониженными – 22 (33%). Уровни С1inh, так же как и показатели С3а, в основном превышали нормальные значения у 44 (67%) детей, но имели слабую обратную корреляционную связь с уровнем С3а ($r=-0,1$). Средние значения составили $446,9 \pm 28,7$ (референтный интервал 150–350). При сравнении показателей системы комплемента у детей с ХК и группой сравнения здоровых детей показаны статистически достоверные различия между уровнями С3а (С3а у детей с ХК $291,6 \pm 18,2$; у здоровых детей из группы сравнения $167,4 \pm 18,6$; $p=0,001$) и уровнями С1inh (С1inh у детей с ХК $446,9 \pm 28,7$; у здоровых детей из группы сравнения $263,4 \pm 13,05$; $p=0,00004$).

У детей с повышением количества активированных базофилов, у которых регистрировались

выше цифры по шкале UAS7 и более продолжительные сроки болезни, выявлена средняя прямая пропорциональная связь с уровнем С1inh ($r=0,4$) и средняя обратно пропорциональная связь с С3а ($r=-0,4$), хотя уровень С3а отмечался повышенным в обеих группах детей с повышенным и нормальным количеством активированных базофилов. Данные представлены в таблице 4.

Эффективность терапии H_1 -антигистаминными препаратами второго поколения (H_1 -АГ) отмечено у 47 (72%) детей с ХК. Эффективность сочетания H_1 - и H_2 -антигистаминных препаратов показано у 13 (20%). Комбинацию H_1 -АГ с антилейкотриеновыми препаратами получали 3 (5%) ребенка. Терапию препаратом омализумаб получали 2 (3%) ребенка с ХК. Короткие курсы глюкокортикостероидов проведены 24 (37%) детям в связи с выраженностью обострения. Терапию проводили в стандартных возрастных дозах ($n=42$) либо увеличенной в 2 раза дозой антигистаминных препаратов ($n=23$) в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей [2]. При изучении длительности болезни и степени её активности в зависимости от

ответа на антигистаминные препараты показаны меньшие сроки болезни и цифры UAS7 у детей, чувствительных к H_1 -АГ, по сравнению с группой детей, рефрактерных к мототерапии H_1 -АГ препаратами. Иммунологические показатели также отличались у детей, чувствительных и рефрактерных к H_1 -АГ. Уровень общего IgE регистрировался повышенным у детей, чувствительных к H_1 -АГ терапии, что статистически достоверно отличалось от данных показателей у детей, рефрактерных к H_1 -АГ. Уровень С3а компонента комплемента, напротив, отмечался повышенным у детей, рефрактерных к H_1 -АГ. При сравнении компонентов системы комплемента (С4 и С1inh) и количества активированных базофилов у детей, чувствительных и рефрактерных к H_1 -АГ, статистически значимых различий не выявлено. Вышеописанные данные представлены в таблице 5.

Сроки достижения ремиссии оценивали через 4–5 лет на повторных консультациях в КДЦ СПбГПМУ или с помощью телефонного опроса родителей и/или пациентов старшего возраста. Из 65 детей с ХК 32 (50%) достигли полной ремиссии через 6–12 месяцев, 26 (40%) через 2–3 года, у 7 (10%) сохраняются эпизодические симптомы ХК разной степени интенсивности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами показана разная степень активности ХК у обследованных детей, которая распределялась практически в равной степени между лёгкой, среднетяжелой и тяжёлой ХК. Каждая из форм, разделённых по степеням тяжести, имела свои клинические и иммунологические особенности.

Среди лёгких и среднетяжелых форм преобладали мальчики с более ранним дебютом заболевания. Девочки с более длительными сроками болезни показывали более высокую степень активности, что, вероятно, обусловлено влиянием эндокринных факторов, особенностями гормонального фона в пубертатном периоде и преобладанием аутоиммунных механизмов в структуре воспаления у девочек старшего возраста.

Дети, у которых доминировали ангиоотёки (АО) в анамнезе, демонстрировали выше цифры UAS7, что обусловлено клинически более выраженными и активными проявлениями и более длительными сроками заболевания.

Индукцированные симптомы у детей являлись маркерами более тяжелых проявлений ХК. Максимальные цифры UAS7 наблюдались у детей, у которых индуцированные симптомы

Таблица 5. Длительность болезни, активность, иммунологические показатели у детей с ХК, чувствительных и рефрактерных к АГ-терапии

Показатель	Дети, чувствительные к H_1 -АГ терапии (n=47)	Дети, рефрактерные к H_1 -АГ терапии (n=18)	Статистическая значимость $p < 0,05$
Длительность болезни, в годах	1,6±1,8	4,3±4,1	$p=0,02$
UAS7, в баллах	19,4±9,1	27,8±10,6	$p=0,007$
IgE общий, МЕ/мл	226,7±45	97,7±25,9	$p=0,04$
Активация базофилов, %	13,04±15,9	10,1±12,1	$p>0,05$
С3а, мкг/мл	255,5±19,64	360,6±32,4	$p=0,007$
С4, мкг/мл	281,0±26,0	268,7±34,2	$p>0,05$
С1inh, мкг/мл	443,9±38,2	453,2±40,5	$p>0,05$

присоединялись к имеющейся спонтанной ХК, что увеличивало сроки болезни.

Среди детей с ХК имеется достаточная группа пациентов с atopическими заболеваниями ($n=29$). Тем не менее, не выявлено различий в степени активности ХК и длительности болезни у детей с клиническими проявлениями аллергии и без клинических проявлений аллергии. Это обусловлено доминированием в патогенезе ХК других, не IgE-зависимых механизмов. Представленные данные дают возможность расценить atopические заболевания как фоновую патологию при хроническом течении крапивницы.

Хроническая патология ЖКТ влияла на степень активности ХК и длительность болезни в большей степени, чем другая соматическая патология. Это связано с большим вкладом иммунных реакций при хронических заболеваниях ЖКТ у детей с ХК. В ряде случаев клинические проявления ХК, например, боли в животе на фоне отёка стенки кишечника, могут имитировать симптомы обострения патологии ЖКТ.

Инфекционные факторы доминировали у детей с лёгкой степенью активности ХК, которые также имели меньшие сроки болезни. Данное обстоятельство связано с дебютом ХК, в большинстве случаев на фоне переносимых детьми инфекционных заболеваний, которые запускают иммунные механизмы в начале развития ХК. Тяжёлые ХК не имели связи с инфекционным фактором. Эти данные обусловлены большим вкладом аутоиммунных механизмов и более длительными сроками болезни, при которых инфекционные факторы уже переставали доминировать.

Среди иммунологических маркеров, отражавших степень активности ХК, наиболее показательными отмечены активированные базофилы. Повышение количества активированных базофилов ассоциировалось с большими цифрами UAS7 и длительными сроками болезни, что отражает выраженность воспалительного процесса и, вероятно, большой вклад аутоиммунных механизмов. Эти данные подтверждаются и работами других авторов, где показана ассоциация активации CD203c++ с аутоиммунной патологией [19, 20].

Повышение уровня C3ai и C1inh ассоциировалось с более высокими цифрами UAS7 и длительными сроками болезни. Повышение C3a, как маркер анафилаксии, указывает на большую степень

иммунологического воспаления при ХК. Повышение уровня C1inh значительнее у детей с тяжёлыми формами ХК, с большим вкладом аутоиммунных механизмов, что также подтверждается и корреляцией с CD203c [21].

По результатам представленного исследования, у детей с ХК, рефрактерных к антигистаминной терапии (H_1 -АГ), отмечены более длительные сроки болезни, выше цифры UAS7, ниже цифры IgE и выше уровень C3a по сравнению с пациентами, чувствительными к H_1 -АГ. Такое сочетание клинико-иммунологических признаков, возможно, указывает на тяжесть и более интенсивный воспалительный процесс при ХК.

Быстрые сроки достижения ремиссии, 6–12 месяцев (50%), показаны большинством детей с лёгкой и среднетяжелой ХК. В целом это говорит о благоприятном течении заболевания и удовлетворительном прогнозе при ХК у детей [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что женский пол, старший возраст дебюта ХК, ассоциация с ангиоотёками и индуцированными симптомами при обострении, наличие хронической патологии ЖКТ и отсутствие связи ХК с инфекционными факторами выявлены у детей с активной крапивницей (по шкале UAS7) с более длительными сроками болезни.

Повышение количества активированных базофилов, активация системы комплемента (C3a, C1inh) являются прогностически неблагоприятными лабораторными маркерами, указывающими на более длительные сроки болезни и отражающими выраженность воспалительного процесса при хроническом течении заболевания.

По результатам представленного исследования дети с ХК, рефрактерные к терапии антигистаминными препаратами, имели выше степень активности ХК и более длительные сроки болезни, что сочеталось с повышением уровня C3a компонента комплемента и нормальными показателями общего IgE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Крапивница у детей: клинико-патогенетические варианты, диагностика и лечение // *Российский педиатрический журнал*. 2017. № 2. С. 122–128.

2. Крапивница у детей: клинические рекомендации / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова; Союз педиатров России, Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_krap.pdf
3. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review P. Kolhir, E. Borzova, C. Grattan et al. // J. Autoimmunity Reviews. 2017. Vol. 16. P. 1196–1208.
4. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study / K. Hollis, C. Proctor, D. McBride et al. // Am. J. Clin. Dermatol. 2018. Vol. 18. P. 1–8. doi: 10.1007/s40257-017-0331-8.
5. The EAACI/GAILEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. // Allergy. 2018. doi: 10.1111/all.13397.
6. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria / M. Sanchez-Borges, F. Caballero-Fonseca, A. Capriles-Hulett et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017. Vol. 31. P. 964–971.
7. Кудрявцева А.В., Нескородова К.А. Крапивница у детей: патогенетические механизмы и возможности современной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. 2017. № 2. С. 73–82.
8. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease / H.J. Hoffmann, A.F. Santos, C. Mayorga et al. // Allergy. 2015. Vol. 70. P. 1393–1405.
9. Autologous Serum and Plasma Skin Tests in Chronic Spontaneous Urticaria: A Reappraisal / M.S. Kumaran, S. Mangal, T. Naranget et al. // Indian Dermatol. Online J. 2017. Vol. 8. P. 94–99.
10. Pathophysiology of urticaria / A. Nosbaum, F. Augey, J.-F. Nicolas et al. // Annales de dermatologie et de venerologie. 2014. Vol. 141. P. 559–564.
11. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г. Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы – путь к персонализированной терапии // Лечащий врач. 2015. № 5. С. 45.
12. Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity / J. Henault, J.M. Riggs, J.L. Karnell et al. // Nat. Immunol. 2016. Vol. 17. P. 196–203.
13. Association between urticaria and virus infections: A systematic review / E. Imbalzano, M. Casciaro, S. Quartuccio et al. // Allergy and asthma proceedings. 2015. Vol. 35. P. 295–302.
14. Wu E.Y., Saini S.S. Chronic Idiopathic Urticaria // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2015. Vol. 3. P. 1003–1014.
15. Lucerna A.R., Espinosa J., Darlington A.M. Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Lip Infection Mimicking Angioedema // J. Emerg. Med. 2015. Vol. 49. P. 8–11.
16. Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria / J. Graham, D. McBride, D. Stull et al. // Pharmacoeconomics. 2016. Vol. 34. P. 815–827.
17. An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU) / A.M. Giménez-Arnau, C. Grattan, T. Zuberbier et al. // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015. Vol. 29. P. 3–11.
18. Борзова Е.Ю., Салугина С.О. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики крапивницы // Эффективная фармакотерапия. 2017. №7. С. 34–45.
19. Autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and nonurticarial systemic autoimmune disorders / C.B. Cho, S.A. Stutes, M.L. Altrich et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2013. Vol. 110. P. 29–33.
20. Characteristic of basophil activation in children with spontaneous and inducible urticaria / N.A. Sinelnikova, N.D. Savenkova, N.M. Kalinina et al. // Allergy, Asthma and Immunopharmacology: Innovative Technologies. 2016. Filodiritto International Proceedings. P. 65–72.
21. Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Особенности системы комплемента у детей с хронической крапивницей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. № 4. С. 98–103.
22. Динамика течения хронической спонтанной крапивницы у больных с atopическими и другими коморбидными заболеваниями / А.В. Витчук, Р.Я. Мешкова, Н.В. Ковригина и др. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Том 15, № 3. С. 52–56. ■