

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 2 (53), июнь 2018 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

М.М. Абелевич – <i>Нижегород</i>	А.В. Кудрявцева – <i>Москва</i>
Э.Б. Белан – <i>Волгоград</i>	Л.В. Лусс – <i>Москва</i>
О.В. Борисова – <i>Самара</i>	Т.Г. Маланичева – <i>Казань</i>
Е.А. Бородулина – <i>Самара</i>	Н.В. Малюжинская – <i>Волгоград</i>
В.А. Булгакова – <i>Москва</i>	Т.П. Маркова – <i>Москва</i>
А.В. Жестков – <i>Самара</i>	Н.Б. Мигачёва – <i>Самара</i>
О.В. Зайцева – <i>Москва</i>	Д.Ю. Овсянников – <i>Москва</i>
А.Л. Заплатников – <i>Москва</i>	А.Н. Пампура – <i>Москва</i>
И.Н. Захарова – <i>Москва</i>	Д.В. Печкуров – <i>Самара</i>
А.В. Караулов – <i>Москва</i>	В.А. Ревякина – <i>Москва</i>
И.В. Кондратенко – <i>Москва</i>	Г.И. Смирнова – <i>Москва</i>
Н.Г. Короткий – <i>Москва</i>	Р.Ф. Хакимова – <i>Казань</i>
И.М. Корсунская – <i>Москва</i>	М.А. Хан – <i>Москва</i>
	А.А. Чебуркин – <i>Москва</i>

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подпisan в печать: 25.06.2018 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 53 • Number 2 • June 2018

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of	Kazan State Medical University Samara State Medical University Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia	
Editor-in-Chief	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
Associate Editor	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
Chief Scientific Consultant	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
Scientific Consultant	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
Editorial Board	Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i> Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Kursunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i> Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i> Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i> Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i> Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ КАРАУЛОВ	4
-------------------------------------	---

ОБЗОР

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА <i>С.С. Масальский, Ю.С. Смолкин</i>	5
---	---

СЕМИНАР

ПОЧЕМУ ТАК РЕДКО И ТАК ПЛОХО ДИАГНОСТИРУЕТСЯ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ? <i>И.Н. Захарова, И.М. Османов, И.В. Бережная, И.Д. Майкова</i>	13
--	----

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У МАЛЬЧИКА 10 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ <i>Д.Ш. Мачарадзе, И.А. Ларькова, В.А. Ревякина, В.И. Пешкин, И.С. Садиков</i>	21
--	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Е.А. Амосова, Е.А. Зонтова, Б.Е. Бородулин, Е.П. Еременко, Т.Е. Ахмерова, Н.Б. Мигачева</i>	25
---	----

ПРЕДИКТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ТЯЖЕСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ <i>Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова, Н.В.Бычкова</i>	32
---	----

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

A.V. KARAULOV	4
---------------------	---

REVIEW

ANTIHISTAMINES IN THERAPY OF ALLERGIC RHINITIS <i>S.S. Masalskiy, Y.S. Smolkin</i>	5
---	---

SEMINAR

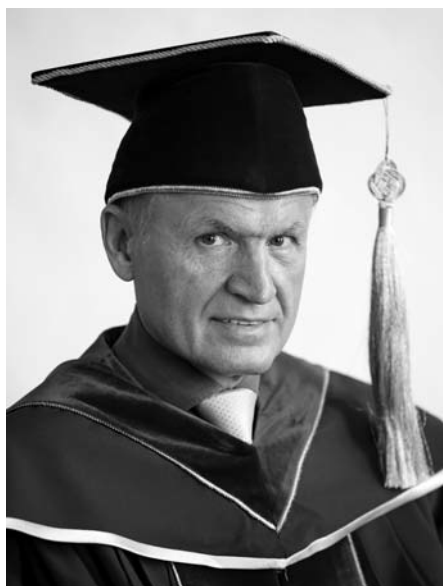
WHY EOSINOPHILIC COLITIS IN CHILDREN IS BEING DIAGNOSED SO RARE AND SO POOR? <i>I.N. Zakharova, I.M. Osmanov, I.V. Berezhnaya, I.D. Maikova</i>	13
--	----

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN A BOY OF 10 YEARS. CLINICAL CASE <i>D.Sh. Macharadze, I.A. Larkova, V.A. Revjakina, V.I. Peshkin, I.S. Sadikov</i>	21
---	----

ORIGINAL ARTICLE

FEATURES OF IMMUNODIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS <i>E.A. Amosova, E.A. Zontova, B.E. Borodulin, E.P. Eremenko, T.E. Akhmerova, N.B. Migacheva</i>	25
--	----

PREDICTINGFACTORS LINKED TO SEVERITY AND DISEASE DURATION IN CHILDREN WITH CHRONIC URTICARIA <i>N.A. Sinelnikova, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova, N.V. Bychkova</i>	32
---	----



11 мая 2018 года исполнилось 65 лет со дня рождения академика РАН Александра Викторовича Караулова. Вся научная деятельность А.В. Караулова связана с иммунологией. Он получил классическое образование в области медицины, выбрав иммунологию своей специальностью. А.В. Караулов работал в ведущих иммунологических центрах, принимал деятельное участие в организации иммунологического сообщества в нашей стране.

После окончания в 1979 году аспирантуры Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР работал младшим, старшим научным сотрудником, с 1983 года – заведующим лабораторией иммунологии и руководителем исследовательского управления в системе Минмедпрома СССР, а с 1986 года – заведующим отделением клинической иммунологии Института прикладной молекулярной биологии МЗ СССР. Одновременно с 1983 года – научный руководитель по иммунологии ЦКБ IV ГУ при МЗ РСФСР. В 1988 году был назначен заместителем директора Института иммунологии по научной работе, где проводил исследования в области клинической иммунологии и иммунологии ВИЧ-инфекции. Одновременно руководил популяционными исследованиями в рамках Всесоюзного научного центра молекулярной диагностики и лечения, являясь главным научным сотрудником, а позднее и директором одного из институтов. В 1990 году он организовал кафедру клинической иммунологии и аллергологии в Первом МГМУ имени И.М. Сеченова, которой заведует до настоящего времени, а в 2018 году дополнительно и лабораторию иммунопатологии в рамках проекта по повышению конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров «5-100».

Уже первые научные исследования А.В. Караулова выявили биологические характеристики различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, что позволило создать и

внедрить оригинальную методологию оценки состояния иммунной системы человека и животных. В дальнейшем им получены новые данные о регуляции иммунных реакций в норме и при патологии человека и установлены новые клеточные и молекулярные механизмы вторичных иммунодефицитов. Работы последнего десятилетия посвящены исследованию механизмов мукозального иммунитета респираторного и урогенитального тракта, изучению иммунорегуляторной роли растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы человека в норме и при патологии, иммуномониторингу при применении лекарственных препаратов и клеточной терапии, созданию инновационных технологий диагностики и лечения иммунозависимых и аллергических заболеваний.

А.В. Караулов активно участвовал в реализации научно-технического сотрудничества с ведущими биомедицинскими центрами, работал в Институте Пастера в Париже в рамках программы ЮНЕСКО «Человек против вируса», в Тропическом центре, учился и успешно закончил Гарвардские курсы по менеджменту биомедицинских исследований, курсы ВОЗ по клиническим исследованиям, являлся активным участником и приглашенным лектором на международных форумах, школах и семинарах по иммунологии, редактировал международные журналы «МедикалМаркет» и «Практикующий врач». В настоящее время является заместителем главного редактора «Российского биотерапевтического журнала», членом редколлегии журналов «Аллергология и иммунология в педиатрии», «Российского иммунологического журнала», «Иммунология», International Archives of Allergy and Immunology, Molecular Medicine Reports, Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, «Цитокины и воспаление», «Молекулярная медицина», «Иммунопатология, инфектология, аллергология» и других отечественных журналов.

А.В. Караулов проявил себя как активный ученый и педагог: он автор первых в России учебников, атласов и учебных пособий по клинической иммунологии и аллергологии, двадцати монографий и книг, 10 патентов и двух открытий. Под его руководством защищено 17 докторских и 27 кандидатских диссертаций. Он является победителем открытого конкурса Совета ректоров медицинских вузов страны «Лучший преподаватель медицинского вуза» в номинации «За подготовку научно-педагогических кадров», является также членом Президиума общества иммунологов России, отмечен золотой медалью Российского научного общества иммунологов «За выдающиеся достижения в области иммунологии» ежегодной премией в сфере медицинского и фармацевтического образования в номинации «За лучшее учебное издание в 2015 году».

А.В. Караулов – заместитель председателя специализированного диссертационного совета, председатель Экспертного совета по медико-профилактическим наукам ВАК, руководитель научной школы по клинической иммунологии и онкоиммунологии, отмеченной Советом по грантам Президента РФ и грантам РФФИ. В 2016 году избран заместителем руководителя секции медико-биологических наук Медицинского Отделения РАН, является экспертом РАН, РНФ, Минобрнауки, членом профильной комиссии по аллергологии и иммунологии Минздрава России, членом рабочей комиссии Минздрава России по подготовке научной платформы по иммунологии, членом секции по присуждению Премий Правительства в области науки и техники и главным внештатным консультантом по иммунологии ГМУ УД Президента РФ.

А.В. Караулов – председатель комиссии здравоохранения Российской ассоциации содействия ООН, в качестве советника и эксперта – член российских делегаций на исполнениях, генассамблеях, комитетах ВОЗ, активный участник международных форумов и съездов, являлся представителем стран Восточной Европы в комитете ВОЗ/ЮНФПА/ ЮНИСЕФ. Является почетным профессором Курского государственного медицинского университета, Государственного университета «Дубна» и Южно-Уральского государственного медицинского университета. Отмечен высшим знаком Первого МГМУ имени И.М. Сеченова «За заслуги перед Первым МГМУ».

Наиболее значимые результаты работ А.В. Караулова были отмечены на государственном уровне рядом правительственных наград, в числе которых звание «Заслуженный деятель науки РФ», медаль Ордена «За заслуги перед Отечеством 2 степени», орден Почета, а также медали и ведомственные награды. А.В. Караулов – лауреат премии Москвы в области медицины за 2009 год, премии Правительства Российской Федерации в области образования за 2012 год, премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за 2017 год.

Редакция журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии» поздравляет Александра Викторовича с юбилеем и желает ему здоровья, благополучия и дальнейших творческих успехов!

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

С.С. Масальский, Ю.С. Смолкин

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

В статье рассмотрен фенотипический подход к терапии аллергического ринита (АР) согласно современным руководствам (PRACTALL 2013, ARIA 2016, ICOS 2018) с позиций доказательной медицины. Для практического врача сформулирован алгоритм лечения АР. В подавляющем большинстве случаев первая линия терапии – это антигистаминные препараты. В качестве терапии второй линии используют комбинацию антигистаминных и топических глюкокортикостероидов в различных формах. Антिलейкотриеновые препараты могут быть рассмотрены как альтернативная терапия в особых случаях.

Проведенный обзор существующих метаанализов эффективности терапии при АР позволяет считать цетиризин одним из самых эффективных препаратов с высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: аллергический ринит, антигистаминные, цетиризин, дети, обзор.

Antihistamines in therapy of allergic rhinitis

S.S. Masalskiy, Y.S. Smolkin

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia
NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

The article describes a phenotypic approach to the treatment of allergic rhinitis (AR), according to modern guidelines from the standpoint of evidence-based medicine. An algorithm for the treatment of AR is formulated for the practical doctor. In most cases, the first line of treatment is antihistamines. As a second-line therapy, a combination of antihistamine and topical glucocorticosteroids is used in various forms. Leukotriene receptor antagonists can be considered as an alternative therapy in special cases. A review of existing meta-analyzes of the effectiveness of therapy in AR allows us to consider cetirizine as one of the most effective drugs with a high safety profile.

Keywords: allergic rhinitis, cetirizine, antihistamines, children, review.

Аллергический ринит (АР) является проблемой, ограничивающей качество жизни человечества на протяжении тысячелетий. Со времен Гиппократа и Авиценны сохранились описания состояния, которое позже, в XIX веке, назовут «сенной лихорадкой». Современное определение гласит, что АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованной гиперчувствительностью и воспалением слизистой носа, проявляющееся симптоматикой серозной ринореи, зуда, чихания, назальной обструкции и аносмии. На сегодняшний день мы вынуждены констатировать, что симптомы АР разной степени интенсивности имеют от 2 до 25% детского населения (по данным экспертов ARIA) [1]. Медико-социальное бремя АР проявляется в двух основных проблемах: системности заболевания с присоединением коморбидных состояний и ухудшении качества жизни пациента. Социальная составляющая АР заключается в

появлении ограничений в жизни пациента при контактах с аллергеном. Выраженность симптомов может варьировать от легкого недомогания до неспособности выполнять свои профессиональные функции. Способность к обучению, концентрации внимания в период обострения АР значительно снижаются. АР ограничивает выбор будущей профессии, вынуждает прибегать к сезонной миграции населения. Подтверждена связь аллергического ринита с мигренями, энурезом, головной болью, апноэ во сне, сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Системный характер АР основывается на общем патогенезе аллергического воспаления для большинства аллергических болезней. В подавляющем большинстве случаев ринит является системным заболеванием, аллергическое воспаление не ограничивается слизистой носа и пазух. Особенностью иммунной системы является

децентрализованность: иммунные клетки рассеяны по всему организму, IgE циркулирует в системном кровотоке, тучные клетки, эозинофилы, эпителиоциты и фибробласты, тканевые макрофаги несут на себе разнообразные рецепторы, в том числе и FcεRI-II к гистамину (H₁-рецепторы). Клинически это позволяет развивать системные реакции после локальных воздействий. Большинство случаев орального аллергического синдрома связано с первичной пыльцевой сенсibilизацией при АР. Некоторые формы пищевой анафилаксии и ангиоотека могут вызываться белковыми группами, сенсibilизация к которым приобретается при попадании на слизистую носа [3, 4]. Концепция «единых дыхательных путей», когда АР является предиктором аллергической бронхиальной астмы (БА), очевидна и подтверждена множеством наблюдений. В настоящее время считается, что симптомы астмы имеют 15–38% пациентов с АР, и 75% больных БА предъявляют назальные жалобы [1].

Основной медиатор тучной клетки – гистамин – запускает каскад реакций, заключающийся в усилении синтеза интерлейкинов ИЛ4, ИЛ13, ИЛ5, под действием которых идет трансформация иммунного ответа в сторону Th2-зависимого, с формированием в конечном итоге плазматических клеток, синтезирующих IgE к распознанному анти-

гену. IgE абсорбируется на мембранах тучных клеток, замыкая порочный круг. Клинически это проявляется в усилении хемотаксиса в очаг воспаления, повышении проницаемости сосудов, инфильтрации слизистой воспалительными клетками с развитием ее отека и частичной атрофией в дальнейшем. Формирование клеток памяти объясняет нарастание симптомов во времени, возврат жалоб при контакте с гомологичным аллергеном и расширение спектра сенсibilизации. Исходя из этих положений, терапия АР должна носить системный патогенетический характер и не ограничиваться применением локальных средств.

В последние годы открыты четыре типа H-рецепторов, присутствующих в разном соотношении в клетках: H₁-рецепторы расположены преимущественно на тучных клетках и вызывают спазм бронхов, усиливают зуд, сосудистую проницаемость; H₂-рецепторы усиливают синтез желудочного сока, катехоламинов и, напротив, расслабляют гладкие мышечные волокна; H₃-рецепторы находятся в ЦНС, воздействием на эти рецепторы объясняют сонливость, мигрени, изменение аппетита; H₄-рецепторы присутствуют на клетках иммунной системы [5]. Данный факт частично объясняет некоторые нежелательные явления препаратов H₁-блокаторов действием на другие гистаминовые рецепторы и попытки использовать H_{2,3,4}-

Таблица 1. *Ступенчатая терапия аллергического ринита в зависимости от степени тяжести (PRACTALL 2013 с изменениями)*

Степень тяжести	Легкая	Среднетяжелая и тяжелая	Тяжелое обострение
Алгоритм	Выбери один препарат	Выбери ИГКС и еще один препарат	1–3 сут.
Препарат	ОАГ /ИАГ/ИЛР/ топические кромоны	ОАГ/ИАГ/ИЛР	ОГК в дополнение к проводимой терапии
По потребности	Деконгестанты, ипратропия бромид*		
Иммунотерапия	При персистирующих симптомах АР		

Примечания: *Ипратропия бромид – в РФ с 18 лет в составе комбинации с ксилометазолином, ИГКС – интраназальные кортикостероиды, АГ – антигистаминные препараты, ОАГ – пероральные АГ, ИАГ – интраназальные АГ, ИЛР – ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, ОГК – оральные стероиды.*

Таблица 2. Эффективность лекарственных препаратов для терапии аллергического риноконъюнктивита у детей (ARIA 2008, О.М. Курбачева, 2015)

Группы препаратов		Эффективность		Группы препаратов		Эффективность	
		САР	КАР			САР	КАР
Антигистаминные	Пероральные	A	A	Антилейкотриеновые		A	–
	Интраназальные	A	A	Кромоны	Интраназальные	B	B
	Конъюнктивальные	A	B		Конъюнктивальные	A	B
ГКС	Интраназальные	A	A	АСИТ	Подкожная	A	A
	Пероральные	B	B		Сублингвальная	A	A
	Парентеральные	B	B				

блокаторы для терапии АР, хронической крапивницы, системного мастоцитоза.

Вопросы диагностики и лечения АР активно обсуждаются профильными сообществами, что находит отражение в выпуске консенсусных документов. Появление клинических рекомендаций облегчает задачу для специалистов практического здравоохранения по выбору тактики терапии. К основным документам, на основании которых принимаются клинические решения, относят: ARIA – «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму»; PRACTALL – согласительный документ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии астмы, аллергии и иммунологии; ICOS – документ Американской академии аллергологии в оториноларингологии [1, 6, 7]. В России в настоящее время существует ряд федеральных руководств по диагностике и терапии АР, транслирующие опыт международных рекомендаций применительно к реальной клинической практике [8–10].

Общий подход к лечению АР сформулирован в 2008–2013 годах и заключается в ступенчатой терапии с учетом жалоб, качества жизни, стоимости и безопасности. Для первого этапа выбирают стартовые препараты с оптимальным профилем соотношения эффективности и безопасности. Начинать предлагается с негормональных препаратов – антигистаминных или антагонистов лейкотриеновых рецепторов, добавляя ступенчато глюкокортикостероиды при недостаточной эффективности первых двух групп препаратов (таблица 1).

Выбор препаратов для терапии АР жестко не лимитировался и основывался на клинической ситуации с учетом того, что все группы препаратов, используемые для терапии АР, имеют высокую степень доказательности (таблица 2).

Однако из представленных данных неясно, какие препараты являются предпочтительными у детей при разных фенотипах АР, а также нет сравнения эффективности групп лекарственных

Сведения об авторах:

Масальский Сергей Сергеевич – врач аллерголог-иммунолог, ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: masalsky@live.com.

Смолкин Юрий Соломонович – д.м.н., главный врач ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ГОУ ИИПФ ФМБА, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: smolkinuriy@hotmail.com.

Таблица 3. Алгоритм выбора препаратов по ARIA 2016

Пары препаратов для выбора терапии АР	САР	КАР
Антилейкотриеновые препараты или пероральные антигистаминные препараты для терапии АР?	Любой вариант	Антигистаминные
Оральные или интраназальные антигистаминные препараты в виде монотерапии?	Любой вариант	Любой вариант
Интраназальные антигистаминные или интраназальные глюкокортикостероиды?	ИГКС	ИГКС
Интраназальные глюкокортикостероиды или комбинация оральные антигистаминные + интраназальные глюкокортикостероиды?	Любой вариант	ИГКС
Интраназальные глюкокортикостероиды + интраназальные АГ или монотерапия ИГКС?	Любой вариант	Любой вариант
Интраназальные антигистаминные или интраназальные стероиды+ интраназальные антигистаминные препараты?	ИГКС+ИАГ	Нет данных

Примечание: САР – сезонный аллергический ринит, КАР – круглогодичный аллергический ринит.

средств между собой. Проведенный в последние годы метаанализ клинических исследований позволил ответить на некоторые вопросы, касающиеся терапии АР и упростить алгоритмы выбора лечения, что отразилось в рекомендациях экспертов.

Одним из самых авторитетных документов по АР является ARIA. Последняя ревизия документа состоялась в 2016 году, которая сохранит свою актуальность еще 4 года. Руководство начинается с шести основных вопросов по терапии АР. Ответы на эти вопросы являются самой важной целью ревизии консенсуса и служат руководством к действию при выборе вариантов терапии. Следует отметить, что все комбинации в терапии АР являются эффективными (таблица 2), но, с точки зрения целесообразности назначения, не все однозначно. Рассмотрим ответы на эти вопросы, немного изменив порядок для удобства – соответственно степени тяжести ринита. Сразу отметим, что ARIA разделяет АР на два фенотипических варианта: сезонный (САР) и круглогодичный аллергический риниты (КАР). Подобный подход обусловлен преобладанием ранней гистамин-зависимой фазы при САР и, напротив, более значительной поздней клеточной фазы иммунного ответа при КАР.

Примечательно, что большинство вопросов касаются места антигистаминных препаратов в терапии АР. Суммарные рекомендации сведены в таблицу 3.

Из таблицы 1 видно, что антигистаминные препараты могут присутствовать на всех этапах терапии АР согласно документу PRACTALL [6]. Антигистаминные препараты орального применения, согласно ARIA 2016 (таблица 3), являются препаратами выбора для монотерапии легкого круглогодичного и сезонного АР в отличие от ИЛР, учитывая силу и скорость купирования симптомов [1, 11]. Особо оговаривается ситуация назначения ИЛР при сопутствующей БА, эксперты указывают на целесообразность принятия решения о преимуществе антигистаминных препаратов исходя из максимальной эффективности при АР. Необходимость назначения монтелукаста (таблицы 2, 3) должна быть рассмотрена с позиций терапии БА в каждом конкретном случае [1, 6, 7].

Комбинация АГ с ИГКС показывает преимущества по сравнению с монотерапией каждым отдельным препаратом во всех клинических ситуациях, кроме круглогодичного АР. Оральные АГ более эффективно купируют общие и симптомы со сто-

роны глаз. Аналогично, добавление местных антигистаминных препаратов к ИГКС потенцирует эффект за счет быстрого местного воздействия на H_1 -рецепторы.

В феврале 2018 года вышел консенсус ICOS, который рассматривает препараты, применяемые при АР, с позиций соотношения польза/вред/стоимость и дает рекомендации по применению каждой группы [7].

Оральные АГ:

- **H_1 -блокаторы** строго рекомендованы при всех стадиях АР и должны быть начаты максимально рано как первая линия терапии.
- **H_2 -блокаторы** неэффективны и не рекомендованы для применения в качестве монотерапии АР; в комбинации с другими препаратами иногда могут улучшить контроль симптомов, но доказательств недостаточно.
- **Интраназальные АГ** строго рекомендованы ICOS в качестве первой или второй линии терапии. Польза превышает вред, даже с учетом некоторых исследований, показывающих влияние ИГКС на линейный рост в краткосрочном периоде.
- **Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов** не рекомендованы для первой линии терапии, в том числе в виде монотерапии в случаях сочетания АР и БА.
- **Орошение солевыми растворами** рекомендуется в дополнение к фармакологической терапии АР, причем у детей, видимо, эффективнее гипертонические растворы.
- **Системные кортикостероиды** (оральные и инъекционные с длительным высвобождением) не рекомендованы для рутинного применения из-за действия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Оральные стероиды могут использоваться для индукции ремиссии коротким курсом.
- **Интраназальные кромоны, интраназальные деконгестанты и антихолинергические средства** применяют опционально, в случаях невозможности назначения ИГКС (кромоны), при тяжелой ринорее (ипратропий), для быстрого купирования симптомов короткими курсами (деконгестанты).
- **Анти-IgE** (омализумаб) не рекомендован в качестве монотерапии. АР не входит в список зарегистрированных показаний, однако назначение

анти-IgE терапии может быть рассмотрено в особых случаях (риск анафилаксии, БА) совместно с другими препаратами.

- Среди новых позиций в терапии АР в настоящее время рассматривается возможность применения пробиотиков и моноклональных антител в дополнение к основному лечению. **Пробиотики** показывают обнадеживающие результаты в исследованиях, однако недостаточно данных о штаммах микробов и длительности терапии.

В итоге, АГ являются основой терапии аллергического ринита и должны использоваться в качестве монотерапии, а также в дополнение к кортикостероидам при необходимости назначения последних. Монотерапия кортикостероидами местного действия допустима только при круглогодичном АР с преимущественными жалобами на заложенность, в остальных случаях необходима комбинация с АГ. Эффективность купирования назальных жалоб в случае стартового назначения интраназальных АГ сравнима с АГ орального приема (ОАГ) [1, 7]. Эксперты отмечают, что в некоторых случаях, при рассмотрении местных и системных антигистаминных препаратов, во многих случаях назначение ОАГ имеет определенные преимущества за счет более выраженного действия на окулярные симптомы и повышение качества жизни (ARIA 2016). Использование пероральных антигистаминных препаратов II поколения позволяет принимать препарат 1 раз в сутки с минимальным побочным действием. Местные АГ требуют неоднократного приема в течение дня, некоторые пациенты (15–19,5%) отмечают горький вкус во рту/сухость носа после инсуффляции азеластина и левокабастина [12, 13].

При выборе оптимального препарата для терапии целесообразно рассмотреть группу ОАГ с позиций доказательной медицины и рекомендаций профильных научных обществ.

Единое мнение всех консенсусных документов сводится к заключению о том, что АГ первого поколения («седативные») не должны использоваться для базисной терапии АР из-за специфических побочных явлений: тахифилаксии, проникновения в ЦНС, воздействия на холинергические рецепторы.

Второе поколение АГ отличается быстрым (от 30 мин) и продолжительным (до 24 ч) действием,

Таблица 4. Сравнительная эффективность препаратов при АР по сравнению с плацебо (Xiao 2016)

Препарат	Снижение симптомов по сравнению с плацебо	Доверительный интервал, 95%
Цетиризин	- 0,62 (p<0,001)	От - 0,9 до -0,34
Дезлоратадин	-0,39 (p <0,001)	От - 0,60 до -0,18
Лоратадин	- 0,32 (p=0,005)	От - 0,55 до -0,097
Монтелукаст	- 0,28 (p = 0,033)	От -0,54 до -0,023

отсутствием привыкания, стабильностью всасывания, что дает возможность применения их совместно с пищей. Все препараты второго поколения являются обратными агонистами H_1 -рецепторов к гистамину, однако за счет модификации аллергического воспаления практически для всех молекул описаны эффекты по снижению концентраций интерлейкинов, эозинофилов, фактора агрегации тромбоцитов и другие противовоспалительные активности как в очаге воспаления, так и системно.

Ранее считалось, что молекулярная структура способна объяснить силу и свойства препаратов. Были попытки создания классификаций на основе аффинности к H_1 -рецептору. Сродство к рецептору и сила связывания с молекулой АГ являются неодинаковыми у разных препаратов; по данным Gillard (2003), упрощенный ряд активности молекул имеет вид: дезлоратадин>цетиризин>гидроксиэфедрин>фексофенадин>лоратадин [14]. Параллельно в нашей стране были получены результаты, обнаружившие принципиально иной порядок препаратов. Отличия в методиках *in vitro* заключались в использовании разных клеточных линий; так, в работах И.С. Гущина (2003) применялись клетки, полученные из гладкой мускулатуры бронхов [15], после чего был сделан вывод, что сравнение *in vitro* неспособно отражать реальную клиническую эффективность. Проведенные метаанализы разных лекарственных средств показали, что способность купирования симптомов очень слабо зависит от аффинности к рецептору. Эффективность препарата обусловлена в большей степени особенностями метаболизма молекулы и концентрации на мембране клетки [16].

С конца 1990-х годов начались множественные «постмаркетинговые» исследования препаратов, заключающиеся в сравнении двух препаратов между собой в сравнении с плацебо [11, 17, 18]. Проведены метаанализы, касающиеся безопасности и эффективности АГ. В 2016 году проведен крупный метаанализ, основанный на 386 работах, в том числе 13 контролируемых и рандомизированных, включавших 6867 пациентов [11]. Целью данного метаанализа являлось сравнение эффективности важных молекул препаратов, применяемых при терапии АР: цетиризина, лоратадина, дезлоратадина и монтелукаста. Все препараты показали преимущество перед плацебо, однако по степени уменьшения симптомов получены определенные данные. Наибольшую эффективность показал цетиризин, затем сходные значения получены для лоратадина и его изомера дезлоратадина, несколько меньшие значения указаны для монтелукаста (таблица 4). Таким образом, сделан вывод о преимуществе цетиризина для терапии аллергического ринита по сравнению с представленными препаратами [11].

По этой причине в фокусе внимания данной статьи оказался именно цетиризин и его изомер левоцетиризин.

Цетиризин относится к второму поколению АГ, является метаболитом гидроксиэфедрина и состоит из двухэнантиомеров: L- и D-цетиризинов. Активность проявляет левовращающий изомер – левоцетиризин. Препарат обладает хорошей биодоступностью и быстрым началом терапевтического действия: начало терапевтического эффекта ≈ 30 мин, а максимальная концентрация цетиризина достигается

через $1 \pm 0,5$ ч от приема, в отличие, например, от лоратадина/дезлоратадина, для активных метаболитов которых $T_{\max} \approx 3$ ч. Пища снижает общую скорость, но не влияет на полноту всасывания цетиризина. Длительный период полувыведения ($T_{1/2} = 10$ ч) позволяет применять препарат 1 раз в сутки. В детском возрасте период полувыведения укорачивается: от 6 мес. до 2 лет – 3,1 ч; с 2 до 6 лет – 5 ч; с 6 до 12 лет – 6 ч [19]. Данный факт требует изменения режима дозирования у детей в соответствии с возрастной фармакодинамикой: суточную дозу целесообразно разделить на 2 приема с целью поддержания оптимальной высокой концентрации препарата в организме.

Цетиризин не метаболизируется в печени, не взаимодействует с другими препаратами и не удлиняет интервал QT на ЭКГ при 6-кратном превышении дозы, что особенно важно при комплексном лечении у коморбидных пациентов [19]. Высокий профиль безопасности позволяет применять молекулу цетиризина уже с 6 месяцев жизни, и это наиболее ранний разрешенный возраст применения среди АГ второго поколения. Наблюдательные исследования, проводимые у беременных женщин в 2014 году, были объединены в метаанализ, по результатам которого сделано заключение об отсутствии возрастания значимых клинических рисков тяжелых пороков развития для цетиризина и гидроксизина [18].

Из наиболее частых побочных явлений для молекулы цетиризина указывается сонливость. По данным литературы, снижение внимания и сонливость у пациентов носит умеренный характер и развивается у небольшой части больных. Метаанализ 13 рандомизированных исследований, проведенных до 2015 года, показал различия в оценке снотворного эффекта между пациентами, принимавшими препарат цетиризин в дозе 10 мг/сут и плацебо: значения, равные ОР 6,51% (ДИ 95%:4,47–8,56) и 1,03% (ДИ 95%:0,13–2,19) соответственно, однако уровень достоверности $p < 0,05$ не был достигнут, поэтому сделан вывод о практическом отсутствии седации для цетиризина в практике [17].

Из значимых нежелательных явлений в группе АГ должно быть рассмотрено взаимодействие цетиризина и других препаратов в составе комплексной терапии. Согласно официальной инструкции, для цетиризина не найдено клиниче-

ски значимых взаимодействий, кроме теофиллина. В педиатрической практике препараты теофиллина применяются редко, исключительно при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме, при которой АГ не используются, так что это взаимодействие не представляет особой проблемы.

Большой интерес представляет назначение оральных АГ совместно с ингибиторами цитохрома P450. К ингибиторам цитохрома P450 относят достаточное количество препаратов, самые распространенные из них – это эритромицин, кларитромицин, клотримазол, бергамотин (компонент грейпфрута), циметидин, фторхинолоны, ингибиторы ВИЧ протеаз [20]. Существуют клинические рекомендации EPOS (2012) о целесообразности назначения АГ препаратов при остром риносинусите и сопутствующем аллергическом рините без указания наименований препаратов [21]. Макролиды используются в качестве препаратов 2-й линии при терапии синуситов, бронхитов, пневмоний в детском возрасте. В отечественных клинических рекомендациях Российского общества ринологов приводится мнение, что антигистаминные препараты нецелесообразно назначать совместно с антибиотиками макролидного ряда и противогрибковыми препаратами из-за конкуренции при метаболизме в системе цитохрома P450 [10], причем нет уточнения по группам препаратов по типу влияния на изофермент CYP3A4. Данная позиция требует дополнительного исследования. Известно, что антигистаминные препараты делятся на две группы по степени взаимодействия с изоферментами P450 в микросомах печени: это активные метаболиты (цетиризин и левоцетиризин) и метаболизируемые препараты (лоратадин, рупатадин, эбастин), для которых есть риск повышения концентрации после взаимодействия с кетоконазолом и макролидами. Цетиризин является активным препаратом, не требует дополнительной трансформации и частично выводится путем О-деалкилирования, поэтому может назначаться совместно с другими лекарственными препаратами без риска их взаимодействия на уровне цитохрома P450. После выбора действующего вещества перед практическим врачом стоит проблема выбора лекарственного препарата. В настоящее время на рынке РФ представлены множество форм цетиризина, поэтому важно, чтобы качество генерических лекарственных средств соответствовали ори-

гинальному препарату. Препарат Зодак компании Sanofi производится по GMP стандарту, обеспечивающему высокое качество продукции. Клинические исследования препарата, в том числе и в нашей стране, показали, что Зодак обладает доказанной эффективностью и безопасностью [22–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая приведенную информацию, мы можем предложить примерный алгоритм базисной терапии аллергического ринита с учетом максимальной эффективности согласно ARIA 2016 и ICOS 2018.

При всех формах аллергического ринита целесообразно начинать терапию с антигистаминных препаратов, лучше оральных, для обеспечения контроля глазных симптомов. В случае неэффективности, добавление интраназальных глюкокортикостероидов обеспечивает наилучший баланс между эффективностью и безопасностью. Комбинированные препараты ИГКС+интраназальные антигистаминные строго рекомендованы в качестве терапии второй линии при недостаточном контроле. Добавление ингибиторов лейкотриенов к АГ орального применения показано при невозможности назначения ИГКС, либо при сочетании с БА совместно с АГ.

Алгоритм терапии может изменяться соответственно индивидуальной чувствительности пациента и текущей клинической ситуации, однако подходит большинству пациентов с типичными легкими и среднетяжелыми признаками аллергического ринита.

ЛИТЕРАТУРА

1. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle / J. Bousquet, P.W. Hellings, I. Agache et al. // *Clinical and translational allergy*. 2016. № 6. Vol. 1. DOI: 10.1016/j.jaci. 2017.03.050
2. Садохва К.А. Перспективное предупреждение осложненной мигрени // *Медицинские новости*. 2012. № 5. С. 30–32.
3. Asero R., Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome // *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2013. Vol. 13, №4. P. 379–385.
4. Cross-reactive LTP sensitization in food-dependent exercise-induced urticaria/anaphylaxis: a pilot study of a component-resolved and in vitro depletion approach / D. da Silva, T. Vieira, A. Pereira et al. // *Clinical and translational allergy*. 2016. Vol. 6, №. 1. P. 46. doi: 10.1186/s13601-016-0136-5.
5. Бурлуцкая А.В., Фирсова В.Н. Синдром непереносимости гистамина у детей // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. Т. 24, №4. С. 185–190.
6. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. / C.A. Akdis et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. Vol.131, №6. P. 1479–1490.
7. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis / S.K. Wise, S.Y. Lin, E. Toskala et al. // *International forum of allergy & rhinology*. 2018. Vol. 8, №2. P. 108–352.
8. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014. 126 с.
9. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. 2016. [Электронный ресурс]: Союз педиатров России: сайт. URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ar.pdf (дата обращения 13.04.2018).
10. Аллергический риноконъюнктивит: (клинические рекомендации) / Н.А. Арефьева и др. / под ред. А.С. Лопатина; Российское общество оторинологов. М.: Практическая медицина, 2015. 96 с.
11. A network meta-analysis of randomized controlled trials focusing on different allergic rhinitis medications / J. Xiao, W.X. Wu, Y.Y. Ye et al. // *American journal of therapeutics*. 2016. Vol. 23, №6. P.1568–1578.
12. Азеластин. Каталог действующих веществ [Электронный ресурс]: Регистр лекарственных средств России: сайт URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1912.htm, (дата обращения 13.04.2018).
13. Левокабастин. Каталог действующих веществ [Электронный ресурс]: Регистр лекарственных средств России: сайт URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1987.htm (дата обращения 13.04.2018).

14. H-1 antagonists: receptor affinity versus selectivity / M. Gillard, B. Christophe, B. Wels et al. // *Inflammation Research*. 2003. Vol. 52. P.49–50.
15. Гуцин И.С. Потенциал противоаллергической активности и клиническая эффективность H1-антагонистов // *Аллергология*. 2003. Т. 6101. С. 37–45.
16. Gillman S., Gillard M., Benedetti M.S. Концепция замещения рецепторов как предиктор клинической эффективности препарата: сравнительный анализ блокаторов H1-рецепторов второго поколения // *Современная педиатрия*. 2015. № 5 (69).
17. Du Q., Zhou Y. Placebo-controlled assessment of somnolence effect of cetirizine: a meta-analysis // *International forum of allergy & rhinology*. 2016. Vol. 6, № 8. P. 871–879.
18. The fetal safety of cetirizine: an observational cohort study and meta-analysis / F. Etwel, N. Djokanovic, M.E. Moretti et al. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Vol. 34, № 5. P. 392–399.
19. Инструкция по медицинскому применению препарата. Зодак капли РУ ЛС-000433-180711, Зодак таблетки РУ П N 013867/01-150212.
20. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии / Д.А. Сычёв, В.А. Отделенов, Н.П. Денисенко и др. // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2016. №. 2. С. 4–9.
21. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol et al. // *Rhinology*. 2012. Vol. 50, №. 1. P. 1–12.
22. Курбачева О.М., Польшнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение // *Медицинский совет*. 2015. №. 3.
23. Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей с аллергией // *Врач*. 2011. №.1. С.18–20.
24. Караулов А.В., Юцковский А.Д., Грачева Т.С. Хроническая крапивница: от понимания механизмов возникновения к новому консенсусу лечения // *Аллергология и иммунология*. 2013. Т. 14, №. 3. С. 169–173.
25. Современные возможности терапии поллиноза у детей / С.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, О.А. Муртазаева и др. // *РМЖ*. 2012. Т. 20, №. 6. С. 314–319. ■

ПОЧЕМУ ТАК РЕДКО И ТАК ПЛОХО ДИАГНОСТИРУЕТСЯ ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КОЛИТ У ДЕТЕЙ?

И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², И.В. Бережная¹, И.Д. Майкова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы, г. Москва, Россия

Первые проявления пищевой аллергии в раннем возрасте чаще всего связаны с реакцией на белковые продукты, такие как коровье молоко, соя, арахис, рыба и др. Достоверных эпидемиологических данных нет. Клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии часто протекают под маской функциональных нарушений в виде колик, срыгиваний, метеоризма, диареи, колитического синдрома. С современных позиций пищевая аллергия рассматривается как патологическая реакция на компоненты пищи, в основе которой лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов E (формируя IgE-опосредованные) и клеточный иммунный ответ (формируя не-IgE-опосредованные аллергические реакции). Аллергическое воспаление различных отделов желудочно-кишечного тракта характеризуется эозинофильной инфильтрацией, например, стенок пищевода (эозинофильный эзофагит), желудка (эозинофильный гастрит), тонкой кишки (эозинофильный энтерит), толстой кишки (эозинофильный колит). В статье рассматриваются аллергические поражения ЖКТ, наиболее часто встречающиеся у детей, с акцентом на эозинофильное поражение кишечника, возможности диагностики и терапии у детей.

Ключевые слова: аллергические заболевания ЖКТ, эозинофильный колит, аллергический колит, пищевая аллергия, дети, белок коровьего молока.

Why eosinophilic colitis in children is being diagnosed so rare and so poor?

I.N. Zakharova¹, I.M. Osmanov², I.V. Berezhnaya¹, I.D. Maikova²

¹ FSBEI FPE RMACPE MOH, Moscow, Russia

² Children's City Clinical Hospital n.a. Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia

The first manifestations of food allergy in early age children are often associated with a reaction to such products as cow milk, soy, peanuts, fish, etc. There are no reliable epidemiological data. Clinical manifestations of gastrointestinal food allergy are often masked by functional disorders like colic, regurgitation, flatulence, diarrhea, and colitis syndrome. According to modern concept, food allergy is considered as a pathological reaction to food components, which is based on immune mechanisms, including the production of specific immunoglobulins E (forming IgE-mediated) and cellular immune response (forming non-IgE-mediated allergic reactions). Allergic inflammation of various parts of the gastrointestinal tract is characterized by eosinophilic infiltration, for example, the walls of the esophagus (eosinophilic esophagitis), stomach (eosinophilic gastritis), small intestine (eosinophilic enteritis), large intestine (eosinophilic colitis). The article reviews the most common allergic lesions of the gastrointestinal tract in children, with an emphasis on eosinophilic bowel disease, the possibilities of diagnosis and treatment.

Keywords: allergic diseases of the digestive tract, eosinophilic colitis, allergic colitis, food allergy, children, cow's milk protein.

Пищевая аллергия – глобальная проблема человечества в XXI веке. В Европе ею страдает от 11 до 26 млн человек, в мире – примерно 220–520 млн человек [1, 2]. В структуре пищевой аллергии непереносимость белка коровьего молока (АБКМ) у детей до года к концу XX века составляла около 2,5%, к куриному яйцу – 1,3% [3], а уже к 2016 году – 4,2% [4]. В Финляндии частота АБКМ у детей грудного возраста отмечается у 2%, в Дании – у 2,22%, в Нидерландах – у 2,24%, а в Норвегии достигает 4,9% [5]. По данным А.Н. Пампуры (2016), частота гиперчувствительности к белкам коровьего молока, сои, куриному белку, рыбе и др. у детей в Москве встречается в 6–10% случаев [6].

Первые клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии часто протекают под маской функциональных нарушений в виде колик, срыгиваний, метеоризма, диареи, колитического синдрома [7]. У 90% детей минимальные пищеварительные дисфункции купируются уже к 4–5 месяцам жизни, однако у остальных 10% в дальнейшем развиваются различные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При недостаточном внимании к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии в раннем возрасте, дети формируют различные формы эозинофильных воспалительных заболеваний разных отделов ЖКТ [8].

С современных позиций пищевая аллергия рассматривается как патологическая реакция на компоненты пищи. В основе такой реакции лежат иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулинов Е (формируя IgE-опосредованные аллергические реакции) и клеточный иммунный ответ (формируя не-IgE-опосредованные аллергические реакции). Возможно сочетание двух механизмов, т.е. формирование реакций смешанного типа [9]. Основные патогенетические механизмы, предрасполагающие к возникновению эозинофильного поражения ЖКТ, неизвестны. Аллергическое воспаление характеризуется инфильтрацией стенки пищевода, желудка и/или кишечника эозинофилами с развитием эозинофильного воспаления в пищеводе (эозинофильный эзофагит), желудке (эозинофильный гастрит), тонкой кишке (эозинофильный энтерит), толстой кишке (эозинофильный колит).

Эксперты предполагают, что за счет высвобождения таких цитокинов, как IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18 и трансформирующего фактора роста α/β (TGF- α/β), хемокинов (RANTES и эотаксин), липидных медиаторов – фактора активации тромбоцитов (PAF) и лейкотриенов C₄, эозинофилы могут опосредовать провоспалительную реакцию в стенке кишки [10]. Роль микро-РНК, как ключевого класса регуляторов экспрессии и трансляции микро-РНК в патогене-

незе эозинофильного колита, активно изучается, особенно у пациентов, не отвечающих на традиционную диетотерапию (смеси на основе гидролизата белка или аминокислот). В биоптатах из толстой кишки методом секвенирования выявлено увеличение уровня miR-21, -99b, -146a, -221 и -223 со статистически значимой корреляцией со степенью эозинофилии в тканях. Предполагается, что микро-РНК потенциально влияют на апоптоз путем регулирования экспрессии эотаксина и адгезионной молекулы CD44 [11]. Имеет значение высвобождение токсичных гранулированных белков (МВР), эозинофильного катионного белка (ЕСР), эозинофильной пероксидазы (ЕРО) и эозинофильного нейротоксина (EDN), вызывающих дисфункцию и поражение тканей с разной глубиной повреждения стенки ЖКТ от слизистой до мышечных слоев [12].

Наиболее изученным среди аллергических заболеваний ЖКТ является эозинофильный эзофагит, при котором морфологические изменения ограничиваются пищеводом и могут не определяться в других отделах пищеварительного тракта. Частота эозинофильного эзофагита у взрослых составляет примерно 1:1000 в популяции [13]. В Швеции статистические данные свидетельствуют об 1% данной патологии в популяции [14]. Эпидемиологических данных о частоте эозинофильного гастроэнтерита в литературе мало, этнических и гендерных различий выявлено. В США данная патология встречается у 28 из 100 000 населения [15].

Изолированное аллергическое (эозинофильное) поражение толстой кишки протекает в форме гомоколита [16]. Эозинофильный колит (ЭК) в литературе описывается довольно редко. Первое клиническое описание ЭК относится к 1936 году, а термин был принят только через 23 года [17, 18]. С 1985 года появились первые клинические описа-

ния ЭК у детей раннего возраста, предполагая, что они связаны с паразитарной инвазией. При анализе 22 историй болезни пациентов с ЭК среди этиологических факторов фигурировали пищевая аллергия, паразитарные инвазии, прием лекарственных препаратов. До момента внедрения в клиническую практику эндоскопических исследований с морфологической оценкой биоптата ЭК оценивался как вариант эозинофильного гастроэнтерита.

ЭК характеризуется эозинофильной инфильтрацией стенки толстой кишки в сочетании с периферической эозинофилией, типичной клинической картиной (абдоминальный синдром, диарея, метеоризм, кровь в стуле) [19]. В настоящее время заболевание выделяется в отдельную нозологическую форму.

При начальных проявлениях эозинофильного колита отсутствует специфичность клинической картины, что не позволило до настоящего времени создать единый консенсус в отношении диагностики и его терапии. Однако только на основании жалоб и клинических проявлений невозможно провести дифференциальную диагностику колитического синдрома.

Нами в отделении гастроэнтерологии ДГКБ им. З.А. Башляевой обследовано 300 детей с колитическим синдромом в возрасте от 2 до 15 лет. Основными жалобами у детей являлись боли в животе, часто связанные с дефекацией и изменения характера стула. У 89,1% обследованных детей с колитическим синдромом отмечалась диарея, у остальных – стойкие запоры. Однако часто в порциях кала отмечалась примесь слизи и/или крови. Особенности колитического синдрома у исследованных пациентов представлены в таблице 1.

Боль в животе, как неспецифический симптом, отмечалась у всех обследованных детей, однако

Сведения об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, email: zakharova-itaro@yandex.ru.

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., профессор, главный врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой ДЗ Москвы, главный внештатный детский специалист нефролог, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

Бережная Ирина Владимировна – к.м.н., окружной детский гастроэнтеролог СЗАО г. Москвы, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Майкова Ирина Дмитриева – к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой ДЗ Москвы, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

Таблица 1. Особенности колитического синдрома у детей с ЭК

Клинические проявления, свидетельствующие о колитическом синдроме	Частота выявлений	
	п	%
Боли в животе, связанные с дефекацией	101	100
Учащение дефекаций жидким калом	88	87,1
Примесь слизи в кале	95	95,95
Примесь крови в кале	98	97,0
Ночные дефекации	43	42,5

характер боли был неоднородным. У части детей боли в животе были связаны с дефекацией и/или приемом пищи, уменьшались после дефекации разжиженным калом с примесью крови и слизи. У другой группы детей боль в животе сохранялась только в дневное время, не всегда была связана с приемом пищи и/или дефекацией. В ряде случаев отмечался стул по типу «запорного поноса». Иногда примесь крови была за счет трещин ануса. При проведении полного обследования, которое включало клинико-лабораторные, инструментальные, эндоскопические и морфологические исследования, доказано, что только у 101 ребенка имеет место колит, у остальных – другие причины расстройств ЖКТ.

Колит – воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки. Именно морфологический характер воспалительного инфильтрата является значимым в постановке диагноза и определяет тактику терапии и прогноз. На сегодняшний день выделяют только три варианта воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у взрослых: язвенный колит (ЯК), болезнь Крона (БК) и микроскопический колит, к которому относят лимфоцитарный и коллагеновый колиты. Методы диагностики и терапии ВЗК активно изучаются экспертами в течение многих лет, что позволило добиться определенных успехов в их регулировании. Доказано, что чем в более раннем возрасте развивается болезнь Крона, тем выше частота осложнений и оперативных вмешательств у взрослых. У детей агрессивность течения воспаления в кишке значимо выше, нежели чем у взрослых. К 30 годам риск оперативных вмешательств на 48,5% выше у пациентов, заболевших в детстве, по отношению к тем, у кого развитие заболевания пришлось на старший возраст (14,2%) [20]. ЭК до сих пор стоит обособленно, что связано с отсутствием

общего консенсуса диагностики и терапии. Однако частота эозинофильных поражений ЖКТ растет с каждым годом, особенно в детской популяции [21]. На сегодняшний день нет ни одного достоверного малоинвазивного метода и маркера, позволяющего провести дифференциальную диагностику между ВЗК и ЭК.

Как клинически, так и эндоскопически провести дифференциальную диагностику не представляется возможным, так как специфических изменений слизистой толстой кишки, характерных только для эозинофильного воспаления, нет. Поэтому на данный момент диагностическим критерием постановки диагноза ЭК является морфологическая картина [16].

Для морфологических признаков эозинофильного колита характерна повышенная инфильтрация эозинофилами слизистой толстой кишки (не менее 20 клеток в поле зрения) [22]. Однако даже повышенная инфильтрация эозинофилами стенки толстой кишки не может быть признана абсолютным признаком ЭК. Известно, что при ВЗК и при ЭК наибольшая концентрация эозинофилов обнаруживается в перинеуральной области и вокруг лимфоидных фолликулов [23]. В нашем исследовании эозинофильная инфильтрация стенки толстой кишки выявлена во всех группах исследованных детей, но морфологически диагностированы разные варианты колитов: у 20,8% доказан язвенный колит (ЯК), у 4,6% болезнь Крона (БК). А у 31,7% детей даже по морфологическим данным не удалось провести дифференциальный диагноз между БК и ЯК, что позволило выставить диагноз: недифференцируемый колит. Следует отметить, что у 40,6% пациентов морфологически доказан изолированный эозинофильный колит (эозинофильная инфильтрация более 20 клеток в поле зрения). Также в исследуемой группе пациентов

Рис. 1. Распределение воспалительных изменений слизистой толстой кишки у детей с колитическим синдромом (101 ребенок)

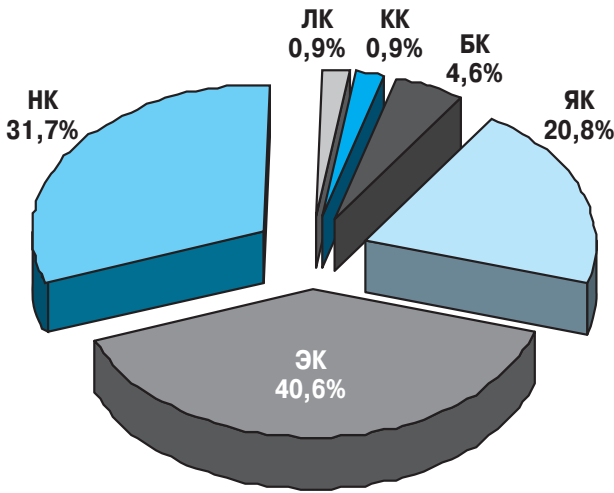
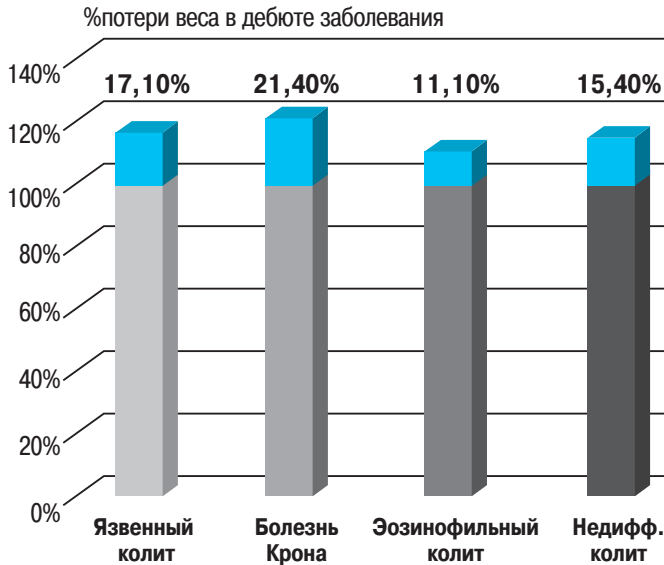


Рис. 2. Дефицит массы тела у детей с разными вариантами колита в дебюте заболевания [24]



выявлены редкие формы колита: у 0,9% – коллагеновый колит, еще у 0,9% – лимфоцитарный (рисунок 1).

В 2016 году опубликовано исследование, проведенное в педиатрическом отделении медицинского университета Силезии (Medical University of Silesia in Katowice) [23]. Авторы провели анализ за 9 лет 43 историй болезни детей в возрасте от 7 месяцев до 15 лет, выписанных с диагнозом колит. Значимым симптомом явилась диарея, причем диагностически значимых различий в характере стула у детей с ВЗК и ЭК не отмечено. Показано, что у 45,5% детей с БК и у 13,5% детей с изолированным ЭК отмечалась недостаточность питания, при этом в группе детей с ЯК недостаточности питания не отмечено. Это совпадает с нашими собственными данными (рисунок 2).

В работе U. Grzybowska-Chlebowczyk и соавт. (2017) показано, что морфологически эозинофильная инфильтрация выражена при всех вариантах колитов, но ее интенсивность неодинакова при ЯК, БК и ЭК [23]. Эозинофильная инфильтрация стенки толстой кишки при БК выявлена у 25,6%, при ЯК – у 16,3% детей, при лимфоцитарном колите – у 4,6%, а изолированное эозинофильное воспаление толстой кишки наблюдалось у 53,5% пациентов. Причем ЭК и БК в 2 раза чаще встречались у мальчиков, а ЯК – у девочек. Степень эозинофильной инфильтрации оценивалась по шкале Whittington, и наибольшая интенсивность ее отмечалась у детей с изолированным ЭК и с ЭК в сочетании с БК [23]. Общеизвестные маркеры БК (ASCA) и ЯК (ANCA) выявляются у 20% детей с изолированным ЭК и у 63% детей с болезнью Крона. Это показывает необходимость длительного наблюдения за пациентами с изолированным ЭК и высоким уровнем антител ASCA и ANCA [23]. По данным собст-

Рис. 3. Структура колитов у детей вначале (а) и через 5 лет наблюдения (б) [24]



венного исследования показано, что через 5 лет наблюдения в группе недифференцируемых колитов удалось поставить точный диагноз почти половине детей, из которых часть вошла в группу ЯК и часть в группу БК. В группе ЭК через 5 лет наблюдения у 12% выявлен ЯК и у 1% болезнь Крона, причем у двоих детей – гормонорезистентная форма заболевания. Из 36% детей с ЭК через 5 лет у двоих развилась бронхиальная астма с гормонорезистентным течением (рисунок 3).

Уровень общего Ig E не может быть достоверным маркером пищевой аллергии, так как у половины пациентов заболевание реализуется по Ig E независимому варианту. По нашим наблюдениям, уровень общего IgE у большей части детей в пределах возрастной нормы, что совпадает с данными других исследований [24, 25].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 5 лет госпитализирована в стационар с жалобами на боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул с примесью крови и слизи.

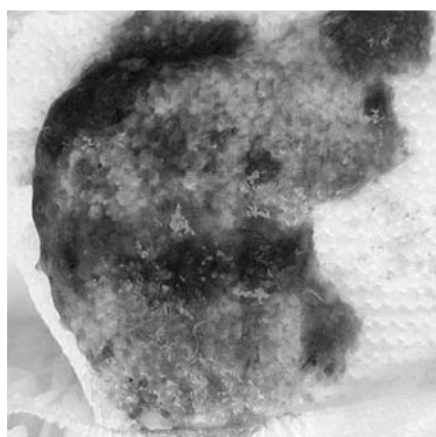
Анамнез: грудное вскармливание до 3 месяцев. На фоне введения в рацион питания молочной адаптированной формулы появились выраженные колики, связанные с едой, с нарастанием симптоматики к 6 месяцам, отсроченные срыгивания с примесью слизи в рефлюктате. К 7-месячному возрасту появился стул «по типу запорного поноса» с примесью слизи и крови. К году отставание в массе (8,8 кг), выраженная сухость кожи (распространенный атопический дерматит), рецидивирующий перианальный дерматит (рисунки 4, 5).

Мама отметила, что на фоне ограничения молочных продуктов самочувствие ребенка улучшилось. Однако полностью молочные продукты из рациона ребенка мама не исключила. К моменту госпитализации отмечается значимое вздутие живота, периодические боли, больше в ночное время, стул ежедневно или через день с примесью крови и слизи. Аппетит снижен, редко ночная рвота, сухость кожи с высыпаниями в виде пятнисто-папулезных элементов, которые мама обрабатывает фукарцином.

В клиническом анализе крови выявлена умеренная эозинофилия до $0,650 \times 10^9$, ускорение СОЭ до 19 мм/ч, уровень СРБ повышен в 2 раза от возрастной нормы, уровень общего белка в пределах нормы, но имеет место гипоальбуминемия. Уровень общего IgE в норме, АТ ASCA&ANCA в норме. Уровень фекального кальпротектина повышен до 880 (норма < 50 мкг/г). По данным эндоскопического обследования верхних отделов ЖКТ выявлен антральный гастрит, единичные эрозии в двенадцатиперстной кишке. При визуальной оценке слизистая пищевода не изменена. По данным колоноскопии тотальное поражение слизистой толстой кишки с множественными эрозиями, фибринозным наложением, отек и гиперемия слизистой, умеренная контактная кровоточивость.

Учитывая анамнез (пищевая аллергия к БКМ с раннего возраста), клинико-лабораторные данные (признаки белково-энергетической недостаточности, боли в животе, наличие крови и слизи в кале, повышение уровня СРБ и фекального кальпротектина), эндоскопические изменения, можно предпо-

Рис. 4. Клинические проявления заболевания на 1 году жизни



внешний вид кала на 1 году жизни



выраженное вздутие живота на фоне введения молочной смеси



сухость и шелушение кожи

ложить, что у ребенка дебют ВЗК. Для уточнения диагноза необходимо проведение морфологического исследования.

Морфологическое описание:

Слизистая тощей кишки слабо инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами с умеренным количеством эозинофилов. Крипты неглубокие, многие деформированы, в базальных отделах густо инфильтрированы эозинофилами. Собственная пластинка густо инфильтрирована эозинофилами – 50% (морфологическое исследование проведено профессором С.Г. Хомерики). Морфологическая картина слепой, подвздошной и поперечно-ободочной кишки повторяет картину в тощей. Клеточная инфильтрация обильная лимфоцитами, плазмócитами, более 50% составляют эозинофилы.

Патогистологическое заключение:

Хронический субатрофический эозинофильный еунит. Хронический очаговый эрозивный эозинофильный илеит. Гистологическая картина может быть обусловлена пищевой или лекарственной аллергией. Гистологических признаков ЯК и БК не обнаружено.

При выписке рекомендована строгая диета с полным исключением белка коровьего молока, куриного яйца, сои, орехов. От приема лекарственных препаратов мама категорически отказалась. На фоне соблюдения диеты отмечена умеренная положительная динамика, купировались боли в животе, частота стула 1–3 раза в сутки, высыпаний на коже нет. На фоне острых респираторных инфекций возобновляется вздутие живота, боль, учащение стула, появляется слизь в большом коли-

честве. Примесь крови вновь появилась через 6 месяцев диеты на фоне течения респираторной инфекции.

Повторная госпитализация в связи с гематохезией и ухудшением состояния после перенесения респираторной инфекции. Повторно проведена колоноскопия, где выявлена тотальная гиперемия слизистой толстой кишки, единичные эрозии в дистальных отделах, контактная кровоточивость.

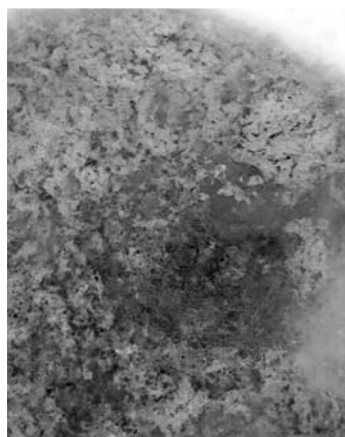
Морфологическое заключение: положительная динамика слизистой тощей кишки, появились ворсинки, хотя сохраняется их деформация, интенсивность инфильтрации эозинофилами уменьшилась. Однако морфогистологическая картина в толстой кишке повторяет данные предыдущего исследования, в области слепой кишки количество крипт значительно уменьшено и выявляется деструкция некоторых из них.

Заключение:

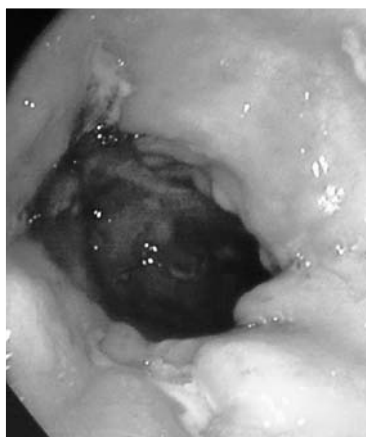
Хронический очаговый эрозивный илеит. Хронический атрофический эозинофильный колит. Гистологическая картина обусловлена пищевой или лекарственной аллергией, что подтверждается положительной динамикой на фоне диетотерапии. Гистологических признаков ЯК и БК не обнаружено.

Клинические наблюдения показывают, что диагностика эозинофильных заболеваний ЖКТ, особенно на ранних стадиях заболевания, вызывает значительные трудности. Клинико-лабораторные данные имеют недостаточную диагностическую ценность, так как они неспецифичны и могут соответствовать и другим вариантам колитов.

Рис. 5. Клинические проявления заболевания в 5 лет



внешний вид кала



эндоскопическая картина сигмовидной кишки



дистрофические изменения кожи в виде трещин на пальцах ног



увеличенный в объеме живот

Особую ценность в диагностике эозинофильных заболеваний ЖКТ имеет патогистологическое исследование биоптатов [16, 25], хотя некоторые исследования показывают отсутствие корреляции между эозинофильной инфильтрацией тканей и клиническими симптомами.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭК

Основа терапии – это строгое соблюдение диетической коррекции с полным исключением белка вероятного аллергена (наиболее часто – белок коровьего молока). Через 12 месяцев диетотерапии количество эозинофилов в слизистой снижается в 2 раза [16]. Как правило, соблюдение диетических рекомендаций приводит к быстрому исчезновению клинических проявлений [26]. Назначения лекарственных препаратов детям раннего возраста, как правило, не требуется. Для детей старшего возраста и взрослых используются глюкокортикостероиды с хорошим положительным эффектом [27]. Учитывая эозинофильную инфильтрацию тканей в дебюте ВЗК, возможно назначение препаратов 5-АСК, азатиоприна. Необходимо динамическое клиническое наблюдение пациентов с ЭК для своевременной диагностики дебюта ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Allergy Organization (WAO). *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 21). P. 1–125.
2. Sampson H.A. *Food allergy. Part 1: Immuno pathogenesis and clinical disorders // J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 103. P. 717–728.
3. *Prevention of allergic disease in infancy. Asthma and Immunologic Diseases in Pregnancy and Early Infancy, Lung Biology in Health and Disease / R.S.Zeiger, M.Schatz, H. Claman et al.* 1998; 110:761–811.
4. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy / Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. et al. // Allergy.* 2014. Vol. 69, № 8. P.1008–1025.
5. World Allergy Organization (WAO). *Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 21). P. 1–125.
6. Памтура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. *Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сне-ранско-го.* 2016.Т. 95, № 3. С. 152–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-3-152-157.
7. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126, № 6. P.1–58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
8. *Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина и др. // Вопросы современной педиатрии.* 2007. № 6. С. 44–53.
9. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI.* 2014. 278 p. [updated 2016 Oct 1; cited 2017 May 26]. Available from: <http://www.eaaci.org/resources/guidelines/faa-guidelines.html.eaaci.org> [Internet].
10. Uppal V., Kreiger P., Kutsch E. *Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis: a Comprehensive Review. // Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 50, № 2. P. 175–188 (ISSN: 1559-0267).
11. *Speci c MicroRNA Pattern in Colon Tissue of Young Children with Eosinophilic Colitis / Z. Kiss, N.J. Béres, E. Sziksz et al. // Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. P. 1050. doi:10.3390/ijms18051050.
12. Mehta P., Furuta G.T. *Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections // Immunol Allergy Clin. North Am.* 2015. Vol. 35, № 3. P. 413–437 (ISSN: 1557-8607).
13. *Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study / J.Ronkainen, N.J.Talley, P.Aro et al. // Gut.* 2007. Vol. 56, № 5. P. 615–620.
14. Cianferoni A., Spergel J.M. *Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis // Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015. Vol. 15. P. 58. DOI 10.1007/s11882-015-0558-5. Source: PubMed
15. Alfredo J.L., Angel A. *Eosinophilic Gastroenteritis. An Update. // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 6, № 5. P. 591–601.
16. Bates A.W.H. *Diagnosing Eosinophilic Colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? // Scientifica.* 2012. Vol. 9. P. 1–9. Article ID 682576, <http://dx.doi.org/10.6064/2012/682576>.

17. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen affektionen des verdauungskanales vom standpunkt des chirurgen aus // Archiv für Klinische Chirurgie. 1936. Vol.188. P.35–64.
18. Dunstone G.H. A case of eosinophilic colitis // British Journal of Surgery. 1959. Vol. 46, №199. P.474–476.
19. Naylor A.R., Pollet J.E. Eosinophilic colitis // Diseases of the Colon and Rectum. 1985. Vol. 28, №8. P. 615–618.
20. On behalf of the IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group) Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN / J. Amil-Dias, S. Kolacek, D. Turner et al. // JPGN. 2017. Vol. 64. P. 818–835.
21. Sevinz E., Arslan D. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders // Med. J. SDU / SDÜ Tıp. Fak. Derg. 2015. Vol. 22, №1. P. 27–31.
22. Андреев А.И., Селиванова Л.С., Тертычный А.С. Морфологические критерии дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника // Сборник тезисов XXXIX сессии ЦНИИГЭ «Междисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам», 5–6 марта 2013г., Москва. С. 109.
23. Eosinophilic colitis in children/ U.Grzybowska-Chlebowczyk, S.Horowska-Ziaja, M. Kajor et al. // Adv. Dermatol.Allergol. 2017. Vol. XXXIV, №1. P. 52–59. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2017.65622>.
24. Бережная И.В. Применение рекомбинантных интерферонов- α в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний толстой кишки у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. 14.00.09, 14.03.09. М., 2011. 25с.
25. Хомерики С.Г. Новые подходы к морфологической классификации хронического гастрита // Consilium-Medicum. 2008. №1. P. 10–13.
26. Behjati S., Zilbauer M., Heuschkel R. Defining eosinophilic colitis in children: insights from a retrospective case series // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009. Vol. 49, №2. P. 208–215.
27. Alfadda A.A., Storr M.A., Shaffer E.A. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment // British Medical Bulletin. 2011. Vol. 100, №1. P. 59–72. ■

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У МАЛЬЧИКА 10 ЛЕТ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.Ш. Мачарадзе¹, И.А. Ларькова², В.А. Ревякина², В.И. Пешкин¹, И.С. Садиков³

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН), СМ-клиника, г. Москва, Россия

² ФГБУН "ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи", г. Москва, Россия

³ ГБУЗ ГКБ №17 ДЗМ, г. Москва, Россия

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) относится к группе гастроинтестинальных эозинофильных заболеваний, которую крайне редко диагностируют в реальной клинической практике российские врачи, особенно у детей. Изначально ЭоЭ считали преимущественно детским заболеванием. ЭоЭ следует заподозрить у пациентов с аллергическими заболеваниями (чаще всего мужского пола) и в сочетании с дисфагией и/или другими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта. Со временем и, особенно при неадекватной терапии, ЭоЭ сопровождается формированием стриктур и фиброзными изменениями ткани пищевода. ЭоЭ – клиничко-морфологический диагноз, требующий проведения биопсии слизистой оболочки пищевода. Эта процедура позволяет выявить повышение уровня эозинофилов (≥ 15 в поле зрения, $\times 400$) в пищеводной ткани (без других альтернативных причин эозинофилии). Здесь мы представляем возможный случай ЭоЭ у мальчика 10 лет, страдающего персистирующим аллергическим ринитом, поллинозом, пищевой аллергией и периодически – обострением атопического дерматита.

Ключевые слова: клинический случай, эозинофильный эзофагит, диагностика, дети, лечение.

Eosinophilic esophagitis in a boy of 10 years. Clinical case

D.Sh. Macharadze¹, I.A. Larkova², V.A. Revjakina², V.I. Peshkin¹, I.S. Sadikov³

¹ Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), SM-clinic, Moscow, Russia

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

³ Clinical Hospital № 17, Moscow, Russia

Eosinophilic esophagitis (EoE) belongs to the group of gastrointestinal eosinophilic diseases, which is rarely diagnosed in real clinical practice by Russian doctors, especially in children. Initially, EoE was considered a predominantly childhood disease. EoE should be suspected in patients with allergic diseases (most often male) and in combination with dysphagia and/or other complaints from the gastrointestinal tract. Over time and, especially, with inadequate therapy, EoE is accompanied by the formation of strictures and fibrous changes in the esophageal tissue. EoE is a clinical and morphological diagnosis, which requires a biopsy of the esophageal mucosa, which reveals an increase in the level of eosinophils (≥ 15 in sight, $\times 400$) in the esophageal tissue (without other alternative causes of eosinophilia).

Keywords: clinical case, eosinophilic esophagitis, diagnosis, children, treatment.

Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания включают группу заболеваний, при которых в биоптатах слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника обнаруживают инфильтрацию эозинофилов. Еще в начале 1990-х годов у взрослых впервые было описано несколько случаев дисфагии, а у детей – упорные симптомы гастроэзофагеального рефлюкса, что сопровождалось преобладанием количества эозинофилов в биоптатах пищеводной ткани. По данным современных исследований, ЭоЭ – вторая основная причина эзофагита после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и доминирующая в случаях хронической дисфагии и вклинения пищи у молодых пациентов, а также формирования стриктур пищевода [1].

По определению экспертов, ЭоЭ – хроническое заболевание, характеризующееся клинически дисфункцией пищевода и гистологически – преимущественно эозинофильным типом воспаления (наличием ≥ 15 эозинофилов в поле зрения, $\times 400$) [1]. По последним данным, в диагностике заболевания следует учитывать также ответ на лечение (диетотерапия, топические кортикостероиды) (сильные рекомендации, низкий уровень доказательств) [2, 3]. Эозинофильным эзофагитом страдают в любом возрасте, начиная от младенцев до пожилых. В детской популяции его чаще всего диагностируют в возрасте от 6 до 10 лет. По данным зарубежной литературы, более трети пациентов на момент постановки диагноза были младше 3 лет [1–3]. В США заболевание встречается с частотой от 5 до 10 случаев на 100 000 человек [4]. Иными словами, ЭоЭ – редкое заболевание, но среди всей группы гастроинтестинальных эозинофильных заболеваний он встречается наиболее

часто. Еще реже встречается эозинофильный гастрит, причем гистологическим критерием его диагностики является повышение уровня эозинофилов в ткани желудка ≥ 70 в поле зрения ($\times 400$) [7–9].

Важная особенность ЭоЭ – сильное преобладание частоты заболевания у лиц мужского пола (как среди взрослых, так и детей), соотношение мужчин и женщин составляет 2,5–3:1. Другая характерная особенность – частая ассоциация ЭоЭ у таких пациентов с аллергическими заболеваниями (пищевая аллергия, бронхиальная астма, атопический дерматит, персистирующий аллергический ринит, профессиональная аллергия) [1–5]. Неуклонный рост новых случаев ЭоЭ связывают прежде всего с улучшением диагностики заболевания, хотя в большинстве случаев диагноз ставят больным в возрасте 30–40 лет [1].

Во многом клиническая картина ЭоЭ зависит от способности пациента сообщить о симптомах, связанных с дисфункцией пищевода. У детей младшего возраста, страдающих ЭоЭ, это раздражительность, трудности кормления, срыгивание, рвота, отставание в прибавке массы тела, а также боль в груди и животе. Как видим, все эти симптомы аналогичны тем, что обычно имеют место при ГЭРБ. По данным американских ученых, изжога и боль в животе, или диспепсия были доминирующими симптомами (38,1 и 31% случаев, соответственно) у детей с ЭоЭ [4]. Начиная с возраста 11 лет и старше, ЭоЭ проявляется аналогично клиническим жалобам у взрослых, а именно дисфагией, затруднением глотания (особенно при приеме твердой пищи). Другие симптомы у подростков и взрослых: боль в груди, изжога, боль в верхней части живота. С возрастом увеличивается частота вклинения

продукта, что нередко требует эндоскопического вмешательства и является тем кардинальным симптомом, который наиболее часто позволяет поставить правильный диагноз [5, 6].

При физикальном осмотре у таких пациентов выявляют признаки атопических заболеваний: хрипы при аускультации легких, экзематозные кожные высыпания или назальные симптомы, характерные для аллергического ринита. УЗИ органов брюшной полости, как правило, без патологических изменений.

Для уточнения диагноза ЭоЭ обязательным является проведение гистологического анализа биоптатов ткани пищевода. Это крайне важный диагностический критерий, особенно если учесть, что присущие ЭоЭ клинические симптомы (боль в животе, тошнота, рвота, дисфагия и т.п.) и эндоскопические признаки по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) являются неспецифическими и могут иметь место при многих других заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Хотя увеличение (более 15 в поле зрения) количества эозинофилов в биоптатах пищеводной ткани является кардинальным признаком ЭоЭ, следует исключить другие причины эозинофилии (ахалазия, эзофагит после лучевой терапии, паразитарные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, новообразования, прием лекарств) [1–3, 5]. Кроме того, при наличии дисфагии патологоанатом может не выявить микроскопически увеличения их количества в поле зрения из-за возможности оборудования, а главное, места взятия биопсийного материала. Так, точность диагностики ЭоЭ сильно зависит от количества биопсий и места забора материала (73% случаев при 1 биоптате, до 97% – с 3 образцами биопсии и 100% с 6 образцами) [6]. Кроме того, согласно современным руководствам, биопсию следует повторить после 6–8 недельного курса приема ингибиторов протон-

ной помпы, чтобы исключить эзофагальную эозинофилию, индуцированную ГЭРБ и/или другими причинами [1–3]. Впрочем, на практике эти два заболевания – ЭоЭ и ГЭРБ – тоже могут быть коморбидными. Вполне понятно, что клинически у детей симптомы дисфункции пищевода диагностировать сложно, тогда как с возрастом дисфагия выявляется точнее [4].

Ниже приводим описание клинического случая ЭоЭ.

Мальчик 10 лет, в анамнезе: жалобы на персистирующий аллергический ринит (чихание более 4-х раз в неделю, зуд носа и глаз, заложенность носа и насморк – круглогодично), сезонную аллергию на пыльцу деревьев (в виде аллергического риноконъюнктивита и орального аллергического синдрома на яблоки – зуд в орофарингеальной области) и обострение атопического дерматита (сухость кожи, особенно в зимнее время, высыпания в виде эритемы на сгибах рук, зуд умеренной степени) периодически. При визите к аллергологу-иммунологу установлено, что с 5 лет у него появились боль в животе без четкой связи с приемом пищи, тошнота, рвота, а также трудности при глотании (долго жевал, после каждого приема пищи запивал жидкостью, объясняя это желанием быстрее и легче протолкнуть пищу). Психомоторное развитие ребенка без патологических особенностей. До 1 года мама отмечала лишь нечастые срыгивания у ребенка, кожные высыпания на щеках в виде покраснения и умеренно выраженного зуда. Пациент получал симптоматическое лечение на фоне приема молочной смеси. С 3-х лет у ребенка появился риноконъюнктивальный синдром в весенние месяцы, а с 5 лет – круглогодичный аллергический ринит. Несмотря на периодически возникающие жалобы на зуд в полости рта и жжение языка после приема косточковых, семечковых фруктов (особенно яблок), ребенок продол-

Сведения об авторах:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., профессор ФПКМР МИРУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 7, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Ларькова Инна Анатольевна – к.м.н., с.н.с. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: inna_larkova@mail.ru.

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: 5356797@mail.ru.

Пешкин Валерий Иванович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой «Основы сестринского дела» ФПКМР МИРУДН, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 7. e-mail: medfac@yandex.ru.

Садиков Игорь Сергеевич – врач-эндоскопист, ГБУЗ ГКБ №17 ДЗМ, 129010, Москва, ул. Вольнская, д. 7, e-mail: i.s.sadikov@yandex.ru.

жал получать их, в том числе в виде свежевыжатых соков.

У родителей – поллиноз (у матери еще персистирующий аллергический ринит).

Объективно: телосложение правильное, масса тела 32 кг, рост 144 см, периферические лимфоузлы не увеличены. Со стороны сердца и легких – без патологических изменений. Зубы здоровые. Язык влажный, без налетов. Живот мягкий, безболезненный, эластичный, печень по краю реберной дуги, патологические пузырьные симптомы отрицательны. Селезенка не пальпируется. Сигмовидная кишка мягкая, безболезненная, подвижная. Симптомы раздражения брюшины отрицательны. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

По данным обследования ребенка: в общем анализе крови (26.08.17) – эозинофилия (9%) (остальные показатели в норме), общий анализ мочи – норма. В биохимическом анализе крови – билирубин, АсТ, АлТ, холестерин, амилаза панкреатическая, электролиты, общий белок и белковые фракции – в пределах нормы; антитела к гельминтам и антигену *H.pylori* (IgA, IgG, IgM) отрицательны; в сыворотке крови обнаружены антитела IgG к вирусам герпеса 6 типа, Эпштейн-Барра, цитомегаловируса; антитела к *Shigella fl.*, *Sonne*, *Salmonella* не обнаружены.

Аллергологическое обследование выявило повышение уровня специфических IgE антител к клещам домашней пыли (*Derm. pteronyssinus*, *Derm. farinae* – 3 класс), пыльце деревьев (5 класс), пыльце трав (луговых и полыни – 3 класс), к эпителию и шерсти собаки (2 класс) и *Alternaria alternata* (4 класс). На УЗИ органов брюшной полости (14.10.17) – реактивные изменения поджелудочной железы, мезаденит.

Учитывая пол ребенка, наследственную отягощенность атопией, клиническую картину круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и аллергию на пыльцу деревьев (перекрестную – в виде орального аллергического синдрома на фрукты), а также гастроинтестинальные симптомы (особенно наличие дисфагии), наиболее актуальной задачей нам представлялось исключить у ребенка ЭоЭ. Происхождение симптомов со стороны верхнего отдела ЖКТ легко объяснялось синдромом пыльца-пища, с характерной локализацией в орофарингеальной области.

После получения письменного согласия родителей при ЭФГДС ребенку взяты 4 биоптата ткани пищевода. На ЭГДС (21.09.17) – эндоскопическая картина дистального эзофагита, поверхностного гастрита с единичными эрозиями, дуоденит; косвенные признаки дисфункции билиарного тракта.

Морфологическое заключение: по данным биоптата пищевода: слизистая оболочка пищевода представлена многослойным плоским эпителием с зонами десквамации клеток поверхностных слоев. Гиперплазия сосудистых сосочков и клеток базального слоя многослойного плоского эпителия. Межклеточные пространства расширены, в них часто встречаются эозинофильные гранулоциты (от 15 до 35 эозинофилов в поле зрения). Подслизистая основа отечна и неравномерно инфильтрирована лейкоцитами. Слизистая оболочка кардиального отдела желудка: дистрофия, некробиоз и участки десквамации клеток поверхностного эпителия. Между клетками часто встречаются эозинофилы. Гиперплазия клеток шеечных отделов кардиальных желез. Клетки концевых отделов желез в состоянии дистрофии. Собственная пластинка отечна и неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмочитами (около 15% клеток воспалительного инфильтрата). В ней расположены небольшие эритроцитарные экстравазаты.

Заключение: Эозинофильный эзофагит. Хронический активный эозинофильный гастрит кардиального отдела желудка (патологоанатом, д-р мед. наук, проф. Хомерики С.Г.).

Родители ребенка отказались от предложенных аллергологом диет- и фармакотерапии, рекомендуемых современными согласительными документами по ЭоЭ [1–3]. По назначению гастроэнтеролога пациент получал рабепразол, висмута трикалиядигидрат, алюминия фосфат, амоксициллин солютаб, затем нифурател, домперидон, панкреатин, бифиформ – в возрастных дозировках. По окончании курса лечения ингибиторами протонной помпы рекомендована повторная эзофагеальная биопсия, от которой родители также отказались.

Учитывая жалобы и результаты аллергологического обследования, пациенту назначена аллерген-специфическая иммунотерапия от пыльцы деревьев в виде подкожных инъекций (сублингвальная форма препарата не назначена, принимая во вни-

вание вероятность усугубления эозинофильного воспаления на фоне перорального приема аллергенов). При дальнейшем наблюдении на проводимую иммунотерапию каких-либо реакций не отмечалось, ребенок не жаловался также на боль в животе и другие гастроинтестинальные симптомы.

Таким образом, клиническая картина пациента с ЭоЭ требует тщательного анализа со стороны врачей всех специальностей, особенно гастроэнтерологов и аллергологов-иммунологов. Это важно для улучшения диагностики и своевременного выявления болезни, что в дальнейшем при правильной терапии позволит предотвратить (уменьшить) ремоделирование и фиброзные изменения в пищеводе. Кроме того, вероятность постановки правильного диагноза ЭоЭ в значительной степени связана с соблюдением диагностических рекомендаций [1–3, 8–10]. В нашей стране имеет место гиподиагностика ЭоЭ, особенно у детей. Для этого педиатрам, гастроэнтерологам и аллергологам-иммунологам при подозрении на ЭоЭ необходимо придерживаться рекомендаций экспертов, включая метод эндоскопической биопсии для оптимального обнаружения пищеводной эозинофилии, что является кардинальным гистологическим критерием диагностики ЭоЭ [1–3, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults* / C.A. Liacouras, G.T. Furuta, I. Hirano et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol. 128. P. 3–20.
2. *Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults* / A.J. Lucendo, J. Molina-Infante, A. Ariaset al.// *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5. P. 335–358
3. *ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE)* / E.S. Dellon, N. Gonsalves, I. Hirano et al. // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 679–692.
4. *Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood* / A. Papadopoulou, S. Koletzko, R. Heuschkel et al.// *J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr.* 2014. Vol. 58. P. 107–118.
5. *Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system* / I. Hirano, N. Moy, M.G. Heckman et al. // *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 489–495.
6. *Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis* / E. Safroneeva, A. Straumann, M. Coslovsky et al. // *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150. P. 581–590.
7. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015. № 2 (114). С. 52–59.
8. Мачарадзе Д.Ш. Пищевая аллергия у детей и взрослых. Клиника, диагностика, лечение. М., Гэотар, 2017. 391 с.
9. Мачарадзе Д.Ш. Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз // *Лечащий врач.* 2016. №1. С. 41.
10. *Adherence to Celiac Disease and Eosinophilic Esophagitis Biopsy Guidelines Is Poor in Children* / T. Wallach, R. Genta, B. Lebwohl et al.// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 65. P. 64–68. ■

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Е.А. Амосова, Е.А. Зонтова, Б.Е. Бородулин, Е.П. Еременко, Т.Е. Ахмерова, Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

Вопросы дифференциальной диагностики инфекционной и вакцинальной аллергии по пробе Манту с 2ТЕ у детей с атопическими заболеваниями продолжают оставаться актуальными. В работе представлены результаты обследования 111 детей до 7 лет, направленных к фтизиатру по результатам скрининга Манту с 2ТЕ с инфекционным характером пробы. Для изучения особенностей туберкулезной

инфекции при atopическом дерматите сформировано две группы. В первую группу вошли 43 пациента с atopическим дерматитом, во вторую – 68 детей без аллергических заболеваний. Проведен сравнительный анализ данных иммунодиагностики по пробам Манту с 2ТЕ и Диаскинтест, изучены факторы риска по туберкулезу. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции не обнаружилось существенной разницы в возрастных, гендерных, эпидемиологических, социальных факторах риска. Наиболее значимыми в обеих группах были социальные – 30,2% и 32,3% соответственно. У детей с atopическим дерматитом чаще отмечалась неэффективная вакцинация БЦЖ 27,9%. По результатам иммунодиагностики, у детей с atopическим дерматитом отмечается более низкая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ ($5,2\pm 3,2$ мм) по сравнению с детьми без аллергических заболеваний ($13,4\pm 2,5$ мм). Пробы Диаскинтест у всех детей с atopическим дерматитом были отрицательные, у детей без аллергических заболеваний – положительные в 20,6% случаев.

Ключевые слова: atopический дерматит, туберкулез, иммунодиагностика.

Features of immunodiagnosis of tuberculosis in children with atopic dermatitis

E.A. Amosova, E.A. Zontova, B.E. Borodulin, E.P. Eremenko, T.E. Akhmerova, N.B. Migacheva
Samara State Medical University, Samara, Russia

The issues of differential diagnosis of infectious and vaccine-induced allergies by the Mantoux test with 2TE in children with atopic diseases continue to be relevant. The article presents the results of a survey of 111 children under 7 years of age, directed to the phthisiatrician on the results of screening the Mantoux test 2TE with infectious nature of the sample. Two groups were formed to study the peculiarities of tuberculosis infection in atopic dermatitis. The first group included 43 patients with atopic dermatitis, the second group – 68 children without allergic diseases. Comparative analysis of immunodiagnostic samples with Mantoux test 2TE and Diaskintest were performed, risk factors for tuberculosis were examined. There was no significant difference in age in the early period of primary tuberculosis infection, gender, epidemiological, social risk factors. The most significant in both groups were social – 30.2% and 32.3% respectively. Children with atopic dermatitis were more likely to have ineffective BCG vaccination in 27.9%. According to the results of immunodiagnostics, in children with atopic dermatitis there is a lower sensitivity to tuberculin Mantoux test with 2TE (5.2 ± 3.2 mm) compared with children without allergic diseases (13.4 ± 2.5 mm). All children with atopic dermatitis had negative Diaskintest; children without allergic diseases had positive tests in 20.6% of cases.

Keywords: atopic dermatitis, tuberculosis, immunodiagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодный повсеместный рост аллергопатологии, усиление тяжести клинического течения и резкое снижение качества жизни пациентов превратили аллергию в глобальную медико-социальную проблему. Распространенность аллергических заболеваний существенно увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах, по данным ВОЗ они выявляются уже более чем у 30% людей на земле [1, 2]. Распространенность этих заболеваний зависит от географических, климатических и экологических особенностей региона, социально-бытовых условий, психоэмоциональной нагрузки населения и приводит к срыву адаптационно-приспособительных реакций организма [3, 4]. В общей структуре аллергических заболеваний одно из первых мест занимает atopический дерматит.

Атопический дерматит (АтД) является распространенной формой аллергического поражения кожи и наиболее ранним проявлением атопии [5, 6]. Заболевание возникает, как правило, в детском возрасте, для него характерно хроническое рецидивирующее течение, возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующиеся кожным зудом, папулезными высыпаниями и лихенификацией [1, 4]. Атопический дерматит относится к многофакторным заболеваниям, в его основе лежат генетические нарушения, сложные иммунные механизмы развития и влияние комплекса экзогенных и эндогенных факторов. Изучение особенностей иммунопатогенеза АтД, роли определенных биомаркеров, триггерных факторов является крайне важным не только для понимания причин и механизмов развития болез-

ни, но и в связи с необходимостью разработки новых методов лечения [6]. Патологические отклонения, возникающие в реакциях иммунитета ребенка, оказывают влияние на патогенез многих заболеваний, связанных с реагированием иммунной системы. Одним из таких заболеваний является туберкулез. Туберкулёз относят к иммунозависимым заболеваниям, где главная роль принадлежит в первую очередь макрофагам и лимфоцитам [7]. В раннем периоде туберкулезной инфекции, в период формирования иммунного ответа, может происходить как самовыздоровление, так и развитие туберкулезной инфекции, приводящей к заболеванию туберкулезом [9, 10]. Важным моментом в период напряженной эпидемиологической ситуации по туберкулезу является ранняя диагностика туберкулезной инфекции у детей с помощью современных методов иммунодиагностики [11, 12]. В России у детей до 7 лет в качестве скрининга применяется внутрикожная проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами (2 ТЕ) очищенного туберкулина (ППД-Л) в стандартном разведении для внутрикожного применения [13, 14]. Наличие аллергических заболеваний нередко затрудняет диагностику туберкулезной инфекции у детей, в период обострения имеются противопоказания к туберкулинодиагностике, отмечается сложность интерпретации результатов туберкулиновых проб [15, 16]. Ряд авторов расценивают аллергические заболевания как состояния, искажающие туберкулиновую чувствительность [17]. В течение многих лет детям с АтД проводили индивидуальную туберкулинодиагностику – градуированные кожные пробы с разведениями сухого очищенного туберкулина PPD-L [18, 19]. В настоящее время при положительных результатах пробы Манту с 2ТЕ для дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии используется

кожная проба с препаратом Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении). Положительный результат пробы Диаскинтест является показателем активности туберкулезной инфекции и показанием для проведения химиопрофилактики [20]. В связи с внедрением Диаскинтеста количество детей с туберкулезом значительно уменьшилось [21].

Цель: изучить особенности иммунодиагностики по данным пробы Диаскинтест у детей с atopическими заболеваниями, имеющих положительную пробу Манту с 2 ТЕ (ранний период туберкулезной инфекции).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группу исследования составили 111 детей от 1 года до 7 лет, направленных на консультацию к фтизиатру с заключением по пробе Манту с 2 ТЕ «вираж туберкулиновой пробы» для дообследования и решения вопроса о химиопрофилактике. Сформировано две группы. В первую группу (группа изучения) вошли 43 пациента с atopическим дерматитом, во вторую (группа сравнения) – 68 детей без аллергических заболеваний. Критерии включения: дети с диагнозом atopический дерматит, подтвержденный результатами клинико-аллергологического обследования, включая кожные пробы с неинфекционными аллергенами, повышение уровня общего IgE > 100 МЕ/мл. Во второй группе все дети имели отрицательные результаты кожных проб с неинфекционными аллергенами и неотягощенную наследственность по atopии (отсутствие аллергических заболеваний у родителей), общий IgE < 100 МЕ/мл, не имели видимых клинических проявлений и в анамнезе не было заболеваний кожи. Таким образом, группы были репрезентативны для сравнительного анализа. В качестве скрининга всем детям проводили

Сведения об авторах:

Амосова Евгения Андреевна – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email.ru: amosova80@mail.ru.

Зонтова Елена Альбертовна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ СО Самарская городская поликлиника № 3, 443008, г. Самара, Самарская, д. 137, email.ru: elezontova@yandex.ru.

Бородулин Борис Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email.ru: borodulinbe@yandex.ru.

Еременко Екатерина Павловна – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email.ru: eremenko.ep@mail.ru.

Ахмерова Татьяна Ефимовна – к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email.ru: axmerovate@mail.ru.

Мигачева Наталья Бегиевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, email.ru: iposatara@mail.ru.

пробу Манту с 2 ТЕ согласно Приказу МЗ РФ от 29.12.2014 №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Результаты оценивали: отрицательный – уколочная реакция; сомнительный – гиперемия, папула до 5 мм; положительный – папула от 5 до 17 мм, гиперергическая папула более 17 мм. Инфекционный характер пробы Манту с 2ТЕ «вираж» ставился при переходе отрицательной пробы в положительную, нарастании размера папулы по сравнению с предыдущей на 6 мм и более, постепенном, в течение нескольких лет, усилении чувствительности и выраженных пробах Манту с 2 ТЕ, гиперергической реакцией на пробу Манту с 2ТЕ (размер папулы 17 мм и более).

При опросе изучались факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ): эпидемиологические (контакт с больным туберкулезом), социальные (материально-бытовые условия проживания, полная, неполная семья), возрастно-половые, медико-биологические (специфические и неспецифические). Специфическим медико-биологическим фактором риска является, в частности, неэффективность вакцинации БЦЖ. У всех детей оценивали эффективность вакцинации БЦЖ (считалась эффективной при наличии рубчика в месте введения вакцины БЦЖ) и положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ (размер папулы не превышает 11 мм) в первый год с последующим уменьшением размера папулы.

Для дифференциальной диагностики инфекционного и вакцинального характера пробы в условиях противотуберкулезного диспансера (ПТД) детям ставили пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест), результаты оценивались как отрицательный – при полном отсутствии инфильтрата и гиперемии или при наличии уколочной реакции до 2 мм или «синяка» до 1–3 мм в диаметре; сомнительный – при наличии гиперемии без инфильтрата;

та; положительный – при наличии инфильтрата (папулы) любого размера.

Для оценки выраженности размера папулы положительные пробы разделяли на слабо выраженные – при наличии инфильтрата размером до 5 мм; умеренно выраженные – при размере 5–9 мм; выраженные – 10 мм и более; гиперергические – при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и/или лимфангоите, лимфадените независимо от размера инфильтрата. Сомнительные и положительные результаты оценивались как признаки активной туберкулезной инфекции.

Для исключения локальных форм туберкулеза всем детям проводили рентгенографию органов грудной клетки и компьютерную томографию. Общеклинические методы исследования включали общий анализ крови с развернутой лейкоформулой и общий анализ мочи. Всем детям определяли уровень общего IgE в сыворотке крови. При статистической обработке материала определялись средние значения, стандартное отклонение, доверительный интервал. Уровень значимости принимался за величину 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

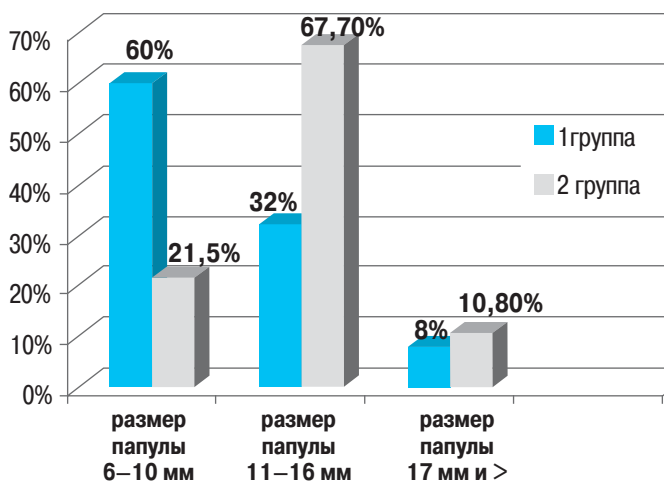
При гендерном распределении в первой группе было 24 девочки (55,8%), и 19 мальчиков (44,2%), во второй группе 36 девочек (52,9%) и 32 мальчика (47,1%). Средний возраст составил $4,9 \pm 1,7$ лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В первой группе при анализе клинических форм атопического дерматита чаще наблюдалась эритематозно-сквамозная форма – у 40% ($n=17$), из них у 59,1% ($n=10$) наблюдался распространенный процесс. Срок наблюдения всех детей у аллерголога составил не менее трех лет (таблица).

Изучен характер чувствительности к туберкулину (пробы Манту с 2 ТЕ) в динамике – по годам (по данным 063/у формы учета). Оценивали

Таблица. Гендерное распределение детей в изучаемых группах

	1-я группа, n=43	2-я группа, n=68	Всего
Мальчики	19 (44,2%)	32 (47,1%)	51 (46%)
Девочки	24 (55,8%)	36 (52,9%)	60 (54%)
Всего	43	68	111

Рис. 1. Распределение по размерам (мм) положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в изучаемых группах



выраженность пробы Манту с 2ТЕ: – низкая чувствительность к туберкулину (размеры папулы от 6 до 10 мм); умеренная и высокая чувствительность (папула от 11 до 16 мм); с гиперергической реакцией на туберкулин (папула 17 мм и более). В первой группе низкая чувствительность к туберкулину была выявлена в 60% случаев ($n=26/43$), умеренная и высокая – в 32% ($n=14/43$), гиперергическая – в 8% ($n=3/43$). Во второй группе низкая чувствительность была обнаружена у 21,5% пациентов ($n=15/68$), умеренная и высокая – у 67,7% ($n=46/68$), гиперергическая – у 10,8% ($n=7/68$) (рисунок 1).

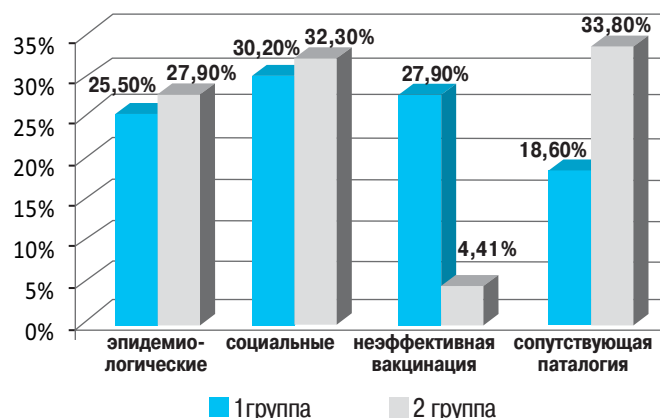
При сравнительном анализе в первой группе, дети с атопическим дерматитом в 3 раза чаще по сравнению с группой детей без аллергических заболеваний имели низкую чувствительность к туберкулину, во второй группе чаще (67,7%) отмечалась умеренная и высокая чувствительность к туберкулину (размеры папулы пробы Манту с 2ТЕ от 11 до 16 мм) ($p<0,05$).

При изучении факторов риска по туберкулезу, среди всех детей неблагоприятные социальные факторы были выявлены у 31,5% детей ($n=35$), эпидемиологические факторы (контакт) в 27% случаев ($n=30$), медико-биологические факторы – неэффективная вакцинация в 13,6% ($n=15$), наличие сопутствующих заболеваний в 27,9% ($n=31$).

При сравнении по группам, социальные факторы риска встречались с одинаковой частотой у детей как первой группы – 30,2% ($n=13/43$), так и второй – 32,3% ($n=22/68$) ($p<0,05$). Эпидемио-

логический фактор риска (контакт с больным туберкулезом) у детей из первой группы был 25,5% ($n=11/43$), из второй группы – 27,9% ($n=19/68$). Наличие сопутствующей патологии (часто и длительно болеющие дети) в первой группе – 18,6% ($n=8/43$), что в 2,8 раза меньше, чем во второй – 33,8% ($n=23/68$) ($p<0,05$) соответственно. Неэффективная вакцинация чаще была в первой группе 27,9% ($n=12/43$), чем во второй – 4,41% ($n=3/68$) ($p<0,05$) (рисунок 2).

Рис. 2. Факторы риска в изучаемых группах

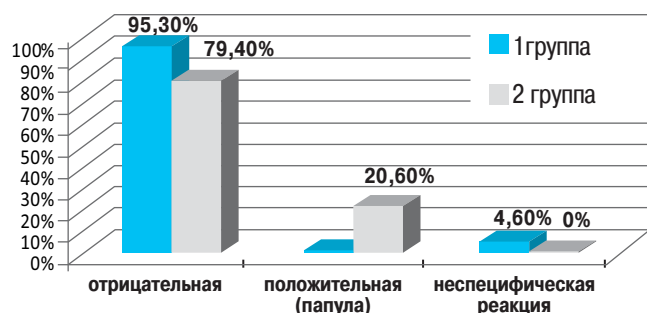


Таким образом, помимо инфекционного характера пробы Манту с 2ТЕ, также в большинстве случаев присутствовали факторы риска по инфицированию туберкулезом в обеих группах. Социальные, эпидемиологические факторы риска встречались с одинаковой частотой, как в первой, так и во второй группе. Сопутствующих заболеваний у детей с атопическим дерматитом было в 2,8 раза меньше, чем у детей без аллергических заболеваний. Неэффективная вакцинация БЦЖ (отсутствие рубчика, отрицательная проба Манту с 2ТЕ у вакцинированных детей) была в 4 раза чаще у детей с атопическим дерматитом.

В данном исследовании, как и во многих научных работах, основными факторами риска являются контакт с бактериовыделителем и социальные факторы [22, 23].

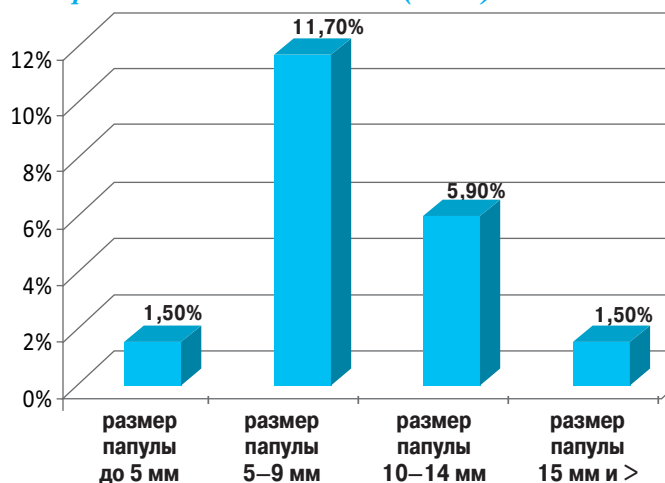
Для диагностики инфекционного характера пробы всем детям проведена проба Диаскинтест в условиях противотуберкулезного диспансера. По результатам у двух пациентов первой группы (4,6%) после постановки пробы была реакция в течение двух часов после постановки в виде «волдыря» с последующим исчезновением. Реакции были связаны с приемом пищевых продуктов (в

Рис. 3. Результаты пробы Диаскинтест в изучаемых группах



одном случае шоколад, в другом цитрусовые) и были расценены как неспецифические. Таким образом, результат пробы с препаратом Диаскинтест у всех был отрицательным. Во второй группе положительный результат был в 20,6% случаев ($n=14$) (рисунок 3). По характеристике положительного результата пробы Диаскинтест: слабоположительный (размер папулы до 5 мм) – 1,5% ($n=1/68$), средней интенсивности (5–9 мм) – 11,7% ($n=8/68$), выраженный (10–14 мм) – 5,9% ($n=4/68$), гиперергическая реакция (15 мм и более) – 1,5% ($n=1/68$) (рисунок 4). У всех детей с атопическим дерматитом отмечался высокий общий IgE (средний показатель 412,6 МЕ/мл $\pm 93,3$). В группе детей с атопическим дерматитом при сопоставлении результатов туберкулиновых проб и уровня общего IgE выявлена обратная связь между размером папулы и уровнем общего IgE. Повышение размера папулы соответствует снижению уровня IgE и, наоборот, у детей с размерами папу-

Рис. 4. Распределение положительных результатов пробы Диаскинтест у детей без аллергических заболеваний ($n=68$)



лы до 8 мм отмечался максимально высокий уровень IgE ($R=0,73$ при $p<0,05$). Подобную корреляцию можно объяснить тем, что при инфицировании микобактериями туберкулеза детей с атопическими заболеваниями происходит активация Th1-лимфоцитов, и в балансе Th1/Th2 клеток происходит снижение активации последних (Th2) [8, 23].

По результатам обследования у фтизиатра, все дети были взяты на диспансерный учет по VI группе со сроком наблюдения 1 год. Специфическая химиопрофилактика на основании отрицательных результатов пробы Диаскинтест не проводилась. Во второй группе химиопрофилактика проводилась 14 пациентам с положительным результатом пробы Диаскинтест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди детей, направляемых к фтизиатру по результатам скрининга по пробе Манту с 2 ТЕ для диагностики туберкулезной инфекции, значительную часть составляют дети с аллергическими заболеваниями.

В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции не обнаружилось существенной разницы в возрастном и половом отношении среди детей с атопическим дерматитом и детей без аллергических заболеваний. Среди факторов риска по туберкулезу в обеих группах социальные факторы составляют 30,2–32,3%, у детей с атопическим дерматитом чаще отмечается неэффективная вакцинация.

По результатам иммунодиагностики, у детей с атопическим дерматитом отмечается более низкая чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2ТЕ по сравнению с детьми без аллергических заболеваний. Пробы Диаскинтест у всех детей с атопическим дерматитом были отрицательные, у детей без аллергических заболеваний положительные в 20,6% случаев. У детей с атопическим дерматитом в двух случаях (4,6%) отмечалась неспецифическая реакция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Репкина О.В. Атопические дерматиты у детей // Управление качеством медицинской помощи. 2016. № 1–2. С. 104–113.
2. Овсянникова О.Б. Атопические дерматиты в амбулаторной практике // Медицинский совет. 2012. № 3. С. 96–101.

3. Мизгачева Н.Б. *Спектр сенсibilизации у детей раннего возраста с атопическим дерматитом и характер его взаимосвязи со степенью тяжести заболевания* // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2014. № 1–2. С. 118–122.
4. *Особенности иммунного реагирования при атопии у детей* / О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов и др. // *Педиатрия*. 2014. № 4. С. 95–102.
5. Мизгачева Н.Б., Каганова Т.И. *Первичная профилактика атопического дерматита: станет ли миф реальностью?* // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016. № 4 (47). С. 8–20.
6. *Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите* / О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, М.Н. Болдырева и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2015. № 1. С. 3–14.
7. *Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования: обзор литературы* / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева и др. // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014. № 1. С. 126–130.
8. Литвинов В.И. *Латентная туберкулезная инфекция* // М.: МНПЦБТ. 2016. 261 с.
9. Поддубная Л.В., Шилова Е.И., Силайкина С.Т. *Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности у детей* // *Туберкулез и болезни легких*. 2013. № 6. С. 70–71.
10. Шелкова Е.С. *Диагностика туберкулеза с использованием кожных иммунологических тестов. Реальность и перспектива* // *Медицинский алфавит*. 2017. № 1. С. 3–7.
11. *Анализ эффективности кожных туберкулиновых проб для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков* / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова и др. // *Вопросы практической педиатрии*. 2015. Т.10, № 5. С. 36–43.
12. Пузырева Л.В., Мордык А.В., Батищева Т.Л. *Проблемы больного туберкулезом и его семьи в эпоху экономического кризиса* // *Наука и инновации в медицине*. 2017. № 2 (6). С. 52–55.
13. *Туберкулиновые пробы и их сравнительная оценка* / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова и др. // *Туберкулез и болезни легких*. 2010. Т. 87, № 8. С. 13–17.
14. Михеева И.В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А.А. *Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей* // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. 15 (3). С.41–44.
15. Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А. *Дифференциальная диагностика инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с атопическими заболеваниями* // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006. № 1. С. 9.
16. Бородулина Е.А. *Прик-тест в диагностике туберкулиновой аллергии* // *Аллергология*. 2005. № 3. С. 34–35.
17. *Прик-тест при туберкулинодиагностике у детей с атопическим дерматитом* / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова и др. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2009. № 4. С. 25–31.
18. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Еременко Е.С. и др. *Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы Диаскинтест* // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014. № 6 (79). С. 51–55.
19. *Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей* / Е.А. Бородулина, Т.Е. Ахмерова, Ж.П. Васнева и др. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14, № 4. С. 18–22.
20. Серегина В.А., Будрицкий А.М. *Современные возможности диагностики туберкулеза легких* // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016. Т.15, № 4. С.7–17
21. Барышникова Л.А., Аксенова В.А. *Туберкулез у детей и подростков в приволжском федеральном округе и современные тенденции его выявления* // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2016. №3. С. 22–24.
22. *Методы скрининга туберкулезной инфекции у детей и их роль в формировании групп риска и диагностики заболевания* / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова и др. // *Российский педиатрический журнал*. 2017. Т. 20, № 2. С. 108–115.
23. *Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков: аналитический обзор* / Е.С. Овсянкина, М.Ф. Губкина, Л.В. Панова и др. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 2 (87). С. 26–33. ■

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 (активности) 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-

лирование течения 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 аутоантителами (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 тяжёлой и среднетяжёлой 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/изолированный 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 имелась сопутствующая хроническая соматическая патология, проявившаяся отдельными нозологическими формами или их сочетанием: хронический гастроудоденит 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 транзитный 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±18,2 (референтный интервал 50–150 нг/мл). Средние значения С4 находились в пределах референтных значений 276,7±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±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±18,2; у здоровых детей из группы сравнения 167,4±18,6; p=0,001) и уровнями С1inh (С1inh у детей с ХК 446,9±28,7; у здоровых детей из группы сравнения 263,4±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 H₁-антигистаминными препаратами второго поколения (H₁-АГ) отмечено у 47 (72%) детей с ХК. Эффективность сочетания H₁- и H₂-антигистаминных препаратов показано у 13 (20%). Комбинацию H₁-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 (H₁-АГ), отмечены более длительные сроки болезни, выше цифры UAS7, ниже цифры IgE и выше уровень C3a по сравнению с пациентами, чувствительными к H₁-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 Immunophysiology: 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. ■