

СИНЕЛЬНИКОВА НАДЕЖДА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.08 – Педиатрия

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт–Петербург
2019

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт–Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Савенкова Надежда Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор

Калинина Наталья Михайловна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кудрявцева Ася Валерьевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра детских болезней, профессор

Назаров Петр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория общей иммунологии, руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»

Защита состоится «13» мая 2019 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.087.05 ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, лит А.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по адресу: 194100, Санкт–Петербург, ул. Кантемировская, дом 16 и на официальном сайте <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.087.05

доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы хронической крапивницы у детей обусловлена гетерогенностью этиологических факторов, возрастными особенностями иммунопатологических механизмов развития и течения (Пампура А.Н., 2011; Кудрявцева А.В., 2017; Maurer M., 2017; Zuberbier T., 2018).

В соответствии с клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017) и международными рекомендациями (Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al., 2018), хронической крапивницей считают уртикарные высыпания, персистирующие или рецидивирующие более 6 недель.

По данным эпидемиологических исследований, хроническая крапивница у детей встречается в 0,1 – 0,5% случаев (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017; Балаболкин И.И., 2017; Bruske I., 2014), отмечен рост частоты хронической крапивницы у детей (Колхир П.В., 2012; Борзова Е.Ю., 2017; Grattan S., 2017). В отечественной и зарубежной литературе обсуждают клинические и иммунологические особенности хронической крапивницы у пациентов детского возраста (Пампура А.Н., 2011; Мешкова Р.Я., 2014; Балаболкин И.И., 2017; Кудрявцева А.В., 2017; Cornillier H., 2018; Maurer M., 2017).

T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. (2018) предложена усовершенствованная классификация хронической крапивницы, в которой выделены спонтанная (симптомы появляются спонтанно, вследствие известных либо неизвестных причин, провоцирующий фактор в развитии обострения не определён) и индуцированная (симптомы развиваются в результате воздействия провоцирующего фактора/факторов).

Экспертной группой EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) разработана оценка активности крапивницы в баллах по шкале UAS7 (UAS7 – urticaria activity score, 7 days) в течение 7 дней.

Результаты исследования биомаркеров воспаления (СОЭ, СРБ, IL-6, IL-18, СЗ, С4, TNF α , CD203c, CD63) при хронической крапивнице у детей носят неоднозначный характер (Church M.K., 2011; Chen Q., 2018). Обсуждается патогенетическая роль клеточных факторов, приводящих к дегрануляции тучных клеток и базофилов, изменений системы компонентов комплемента, их связь со степенью активности хронической крапивницы (Bernstein J.A., 2014; Gimenez-Arnau A.M., 2015; Kolkhir P., 2016; Sanchez-Borges M., 2018).

Экспрессия CD203c на базофилах – наиболее известный активационный маркер, который предлагают использовать для оценки тяжести хронической крапивницы (Potempa M., 2012; Curto-Barredo L., 2016). Положительные

корреляции между маркерами системного воспаления (СРБ, $\text{TNF}\alpha$, IL-17, IL-23) и тестом с аутосывороткой (ASST+) выявляют у пациентов с наибольшей активностью крапивницы (Konstantinou G.N., 2013; Chen Q., 2018). Данные о повышенном уровне общего IgE как маркера тяжести и длительности хронической крапивницы у детей противоречивы (Chang K.L., 2013; Kasperska-Zajac A., 2013; Maurer M., 2015), в исследовании установлены обратные корреляции IgE с тяжестью и маркерами системного воспаления (Chang K.L., 2013).

В отечественной литературе нам не встретилось работ по сравнительному исследованию особенностей клинико-иммунологических изменений (компонентов системы комплемента C3a, C4, C1inh, спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и индуцированной с препаратом метахолин, Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+)) при различных степенях активности, оцениваемых по шкале UAS7, при спонтанной и индуцированной хронической крапивницы у детей.

Цель

Изучить причинные факторы развития, клинические проявления, степени активности по шкале UAS7, иммунологические показатели при спонтанной и индуцированной хронической крапивнице у детей для выяснения особенностей иммунопатогенеза и оптимизации диагностики.

Задачи исследования

1. Выявить причинные факторы развития хронической крапивницы у детей. Систематизировать хроническую крапивницу у детей по классификации хронической крапивницы, предложенной и утвержденной в согласительном документе по крапивнице EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (Zuberbier T. et al., 2016, 2017) и клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017).
2. Установить активность хронической крапивницы в соответствии с клиническими степенями тяжести по шкале UAS7 в баллах в течение 7 дней (UAS7 – urticaria activity score, 7 days) по критериям количества волдырей и интенсивности зуда.
3. Оценить у детей с хронической крапивницей по результатам иммунологического исследования методом ИФА показатели общего IgE и компонентов системы комплемента (C3a, C4, C1inh), методом проточной цитометрии спонтанную активацию базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+). Сравнить иммунологические показатели у детей с хронической крапивницей по клиническим степеням активностями по шкале UAS7 в баллах.

4. В сравнительном исследовании оценить у детей здоровых и у пациентов со спонтанной, индуцированной хронической крапивницей клинико-иммунологические показатели (общий IgE, компоненты системы комплемента (C3a, C4, C1inh), спонтанную активацию базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и индуцированную с препаратом метахолин, Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+).

Научная новизна работы

Получены новые данные о частоте причинных факторов хронической крапивницы у детей. Установлено у детей с хронической крапивницей преобладание инфекционных факторов в 60% случаев, в сочетании с физическими (механические, термальные – холодовые, тепловые, аквагенные, стрессовые) - в 54%, клиническими проявлениями аллергических заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, лекарственная аллергия) - в 44%.

Получены новые данные о клинических проявлениях, степенях активности по шкале UAS7 (urticaria activity score 7) хронической крапивницы у детей. Результаты сравнительного исследования показали у детей с изолированными проявлениями крапивницы чаще лёгкую степень активности, чем у детей с сочетанием крапивницы и ангиоотёка, имеющих достоверно чаще тяжёлую степень активности.

Получены новые данные об особенностях показателей спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++), Т-хелперов 2 (CD3-CRTh2+), концентрации C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента у детей с хронической крапивницей при различных степенях активности по шкале UAS7.

Впервые установлено, что при тяжёлой степени активности спонтанная активация базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) достоверно выше, чем при среднетяжёлой степени в соответствие со шкалой UAS7.

При сравнительном исследовании установлены различия в концентрации C3a компонента комплемента в зависимости от степени активности хронической крапивницы, свидетельствующие об образовании хемотаксического и провоспалительного фрагмента C3a в процессе интенсивной активации системы комплемента при тяжёлой степени активности.

При сравнительном исследовании установлены у детей с хронической крапивницей повышение концентрации C1inh компонента при среднетяжёлой и тяжёлой степенях активности в отличие от лёгкой, нормальные концентрации C4 компонента при всех степенях активности, что указывает на активацию системы комплемента по классическому пути и избыточное потребление C4 компонента системы комплемента при среднетяжёлых и тяжелых степенях активности.

При сравнительном исследовании получены новые данные, демонстрирующие по шкале UAS7 в баллах (с учетом количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней) тяжёлую степень активности у детей с индуцированной в отличие от спонтанной хронической крапивницы.

Впервые установлено достоверное повышение концентрации компонентов C3a и C1inh системы комплемента при индуцированной крапивнице по сравнению со спонтанной хронической крапивницей у детей, что свидетельствует о более интенсивной активации системы комплемента по классическому пути при индуцированной крапивнице.

Впервые смоделирована холинергическая активация базофилов (CRTh2+CD203c++) при холинергической крапивнице у детей. Получены новые данные, демонстрирующие повышение показателей активации базофилов, индуцированной препаратом метахолин, у детей с холинергической крапивницей в сравнении с показателями здоровых.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость полученных результатов диссертационной работы заключается в углублённом изучении клинических проявлений по шкале UAS7 и иммунологических показателей спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++), Т-хелперов 2 (CD3-CRTh2+), концентрации C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента у детей при спонтанной и индуцированной формах хронической крапивницы у детей.

Результаты исследования показывают высокую частоту причинных факторов хронической крапивницы у детей с преобладанием инфекционных факторов, сочетающихся чаще с физическими, клиническими проявлениями аллергических заболеваний.

Полученные результаты расширяют современные представления педиатров и аллергологов-иммунологов о клинических особенностях активности хронической крапивницы у детей по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней.

Данные диссертационной работы дополняют сведения педиатров, аллергологов-иммунологов об иммунологических особенностях спонтанной и индуцированной хронической крапивницы у детей по результатам иммунологического исследования методом ИФА показателей общего IgE и компонентов системы комплемента (C3a, C4, C1inh), методом проточной цитометрии спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+) при различных степенях активности по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней.

Обосновано и предложено проводить систематику спонтанной и индуцированной форм хронической крапивницы у детей с учётом провоцирующих факторов в соответствии с международными рекомендациями (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network, the European Dermatology Forum, the World Allergy Organization, Zuberbier T. et al., 2016, 2017) и клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017).

С целью оптимизации диагностики клинических проявлений предложено оценивать активность хронической крапивницы у детей по шкале UAS7 в баллах (по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней) в соответствии с международными рекомендациями ЕААСI/GA2LEN/EDF/WAO (2016, 2017) и отечественными клиническими рекомендациями: крапивница у детей (2016, 2017).

С целью оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики иммунных нарушений при спонтанной и индуцированной хронической крапивнице у детей предложено проведение иммунологического исследования методом проточной цитометрии для определения спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++), Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+), активации базофилов, индуцированной препаратом метахолин, и методом ИФА для определения C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента в крови.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В структуре причинных факторов хронической крапивницы у детей преобладают инфекционные факторы, сочетающиеся чаще с физическими и клиническими проявлениями аллергических заболеваний.
2. У детей с хронической крапивницей преобладают лёгкая и среднетяжёлая степени активности, оцененные по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней. Тяжелая степень активности по шкале UAS7 чаще встречается у детей при сочетании клинических проявлений крапивницы с ангиоотёком.
3. Иммунологические показатели общего IgE, компонентов системы комплемента (C3a, C4, C1inh), спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и Th2 (CD3-CRTH2+) различаются в зависимости от степени активности хронической крапивницы у детей, оцененной по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней.
4. У детей с индуцированной хронической крапивницей чаще встречается тяжёлая степень активности по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней в отличие от пациентов со спонтанной крапивницей.

5. Повышение спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) характерно как для спонтанной, так и для индуцированной хронической крапивницы у детей. Концентрация компонентов системы комплемента по классическому пути более интенсивна при индуцированной, нежели чем при спонтанной хронической крапивнице у детей.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены: анализ отечественных и зарубежных источников литературы по проблеме хронической крапивницы у детей; обоснование цели и составление программы исследования; клиническое и иммунологическое исследование; формирование групп в соответствии с активностью хронической крапивницы по шкале UAS7 у детей; работа с медицинскими документами (карты амбулаторного и стационарного больного); математико-статистическая обработка и анализ результатов исследования; написание глав, заключения, основных положений и выводов диссертационного исследования.

Апробация работы

Основные положения и результаты работы представлены в виде доклада и обсуждены на Российских и международных конгрессах: IX Всемирном конгрессе по аллергии, астме и ХОБЛ и X съезде аллергологов и иммунологов СНГ, Санкт-Петербург (2016); I Калининградском научном иммунологическом форуме, объединяющем VIII конференцию иммунологов Урала, симпозиуме по первичным иммунодефицитам “J Project”, Калининград (2016); XI международном научном конгрессе “Рациональная фармакотерапия”, Санкт-Петербург (2016); 3rd GA²LEN Global urticaria forum, Berlin (2016); VIII Российской научно-практической конференции “Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург - 2016” Санкт-Петербург (2016); Всероссийском научном форуме студентов и молодых учёных с международным участием “Студенческая наука – 2017”, Санкт-Петербург (2017); XVI Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге”, Санкт-Петербург (2017); VI Конгрессе АДАИР: от клинических рекомендаций к персонализации диагностики и терапии в детской аллергологии и иммунологии, Москва (2017), IV Всероссийском съезде АДАИР и педиатров, работающих с детьми, страдающими аллергическими заболеваниями, Москва (2018), 4th GA²LEN Global urticaria forum, Berlin (2018).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования включены в лекционный курс и практические занятия для студентов, клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Результаты исследования внедрены в практику педиатрического аллерго-пульмонологического отделения 2, консультативно-диагностического центра клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из них 7 статей в научных рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, включающих в себя обзор литературы, материалы и методы, четырех глав с описанием результатов собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 44 рисунками. Список литературы включает в себя 183 источника, из которых 24 отечественных и 159 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие рецидивирующего течения крапивницы на протяжении 6-ти и более недель, наличие сыпи не более 24 часов, период обострения крапивницы, возраст пациентов от 9мес. до 18 лет, подписанное родителями детей информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

Критерии исключения – резидуальные геморрагии, пурпура, наличие лихорадки при обострении крапивницы, суставной синдром, лабораторные признаки “параклинической” активности воспалительного процесса, наследственный ангионевротический отёк.

Диагностика хронической крапивницы у детей проведена по классификации хронической крапивницы, предложенной в согласительном документе по крапивнице EAACI/GA2LEN/EDF/WAO 2017 г., 2018 г.; T. Zuberbier, W. Aber, R. Asero et al., 2018 г. и клиническими рекомендациями: крапивница у детей 2017, 2018.

В исследование включено 90 детей от 9 месяцев до 18 лет, из них 35 (54%) со спонтанной и 30 (46%) детей с индуцированной хронической крапивницей.

Степень активности хронической крапивницы проводили по шкале UAS7 в баллах по критериям количества волдырей и интенсивности зуда за 7 дней: контролируемая (1 - 6 балла), лёгкая (7 - 15 баллов), среднетяжёлая (16 - 27 баллов), тяжёлая (28 - 42 балла) степени по EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013).

Группу сравнения составили 25 здоровых детей от 9 месяцев до 18 лет ($9,1 \pm 4,7$ лет), ранее не имевших клинических проявлений крапивницы и не страдающих сопутствующей аллергопатологией.

Методы иммунологического исследования

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ООО «Алкор Био», Россия). Специфические IgE в крови у детей определяли в иммуноферментных тест-системах производства Немецкой компании GmbH.

Определение компонентов комплемента (C1inh., C4, C3a) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-С1-инг», «ИФА-С4», «ИФА-С3а».

Определение активации базофилов проводилось методом проточной цитометрии в цельной геперинизированной крови с использованием набора Allergenicity kit (Cellular Analysis of Allergy, BECKMAN-COULTER), в котором идентификация базофилов осуществлялась с помощью маркеров CD3-CRTH2+ (CRTH2 - хемокиновый рецептор, присутствующий как на Т-хелперах 2, так и на базофилах), а выявление активации базофилов – по увеличению содержания клеток с высокой экспрессией CD203c. У каждого пациента исследовали спонтанную активацию базофилов – долю клеток CD3-CRTH2+CD203c++ от общего количества базофилов в пробе с буферным раствором. У части пациентов с холинергической крапивницей исследовали индуцированную активацию базофилов – долю клеток CD3-CRTH2+CD203c++ в пробе с позитивным контролем, а так же с препаратом метахолинхлорид 0,33%.

Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ проводился в программе Statistica 6.0 с определением описательных статистик (средних значений, стандартной ошибки и вариационного размаха) и нормального распределения Гаусса. Достоверность различий и связь клинко-иммунологических показателей оценивали при помощи непараметрического теста Уилкоксона-Манна-Уитни с применением методов визуализации таблиц и гистограмм. Для проведения автоматизированных табличных расчетов, подготовки графиков и диаграмм использовали программу Microsoft Excel 2010 для Windows.

Для выявления тесноты и силы связи между признаками использовался непараметрический корреляционный анализ по Spearman с оценкой величины коэффициента корреляции Rs. Для графического отображения взаимодействия признаков при анализе по Spearman строились корреляционные диаграммы. Достоверными различиями сравниваемых параметров считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст 65 детей с ХК составил $10,1 \pm 4,8$ лет. Возраст к моменту дебюта ХК составил $7,8 \pm 4,5$ лет, причём у мальчиков возраст ниже, чем у девочек ($6,5 \pm 4,2$ и $8,9 \pm 4,2$ лет соответственно, $p=0,03$). Длительность течения ХК к моменту обследования статистически достоверно выше у девочек, чем у мальчиков с ХК ($2,9 \pm 3,5$ и $1,6 \pm 1,5$ лет соответственно, $p=0,02$). Возрастной состав детей с ХК представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение 65 детей с хронической крапивницей в соответствии с полом и возрастом на момент обследования

Возраст детей с ХК на момент обследования (в годах)	мальчики		девочки	
	n	%	n	%
9 мес.-2 года	4	6,2	0	0,0
2-5 лет	3	4,6	5	7,7
5-18 лет	24	36,9	29	44,6
Всего	31	47,7	34	52,3

Анализ причинных факторов развития ХК из 65 детей показал преобладание инфекционных у 39 (60%), в сочетании с физическими факторами (такими как механические, термальные – холодовые, тепловые, аквагенные, стрессовые) у 35 (54%), клиническими проявлениями аллергических заболеваний у 29 (44%), лямблиозом кишечника 32 (49%), обострением хронического гастроуденита 22 (34%). Не выявлено причинных факторов в 40% случаев.

Инфекционные факторы выявлены у 39 детей: ОВРИ (12); *Staphylococcus aureus* (10), выделенные при повторном бактериологическом исследовании из носоглотки (6); транзиторный тип носительства данной инфекции других типов (4); *Giardia lamblia* (10); *Helicobacter pylori* (2); *Streptococcus* различных групп (3); *Mycoplasma pneumonia* (2). Из 65 у 20 (30%) детей выявлены глистно-паразитарные инвазии: *Giardia lamblia* (10); *Ascaris lumbricoides* (5); *Toxocara canis* (3); *Enterobius vermicularis* (2). Лямблиоз кишечника диагностирован у 10 (15%) детей с ХК и отмечен в анамнезе у 22 (34%) детей.

Аллергические заболевания диагностированы у 29 детей, средний возраст $10,1 \pm 4,6$ лет; у 36 детей без клинических проявлений аллергических заболеваний средний возраст $10,2 \pm 5,0$ лет. У 29 детей выявлено 35 (54%) нозологических форм аллергических заболеваний, из них атопический дерматит у 13 (20%), бронхиальная астма у 10 (15%), аллергический ринит у 8 (13%), лекарственная аллергия у 4 (6%). Из 29 детей у 8 (12%) обострение ХК сопровождалось декомпенсацией аллергической патологии или являлось триггером обострения.

Из 65 у 35 (54%) детей с ХК физические факторы (механические, термальные – холодовые, тепловые, аквагенные, стрессовые) оценены как причинные, 30 (46%) детей реализовали индуцированную форму ХК.

Среди 38 детей с сопутствующей патологией выделено сочетанных 48 (74%) нозологических форм: хронический гастродуоденит 22 (34%), целиакия 5 (8%), хронический тонзиллит 9 (14%), хронический аденоидит 7 (11%), сахарный диабет I типа 3 (4%), аутоиммунный тиреоидит 2 (3%).

Клинические особенности и активность хронической крапивницы у детей по шкале UAS7 в баллах с учётом количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней

Клиническая картина проявлялась из 65 детей с ХК у 29 (45%) только крапивницей, у 34 (52%) сочетанием крапивницы и ангиоотёка, у 2 (3%) изолированным ангиоотёком (чаще лицо, губы, веки, реже туловище, конечности). У 65 детей степень активности ХК в баллах составила $21,7 \pm 10,2$ (Mean $\pm$ SD). Степени активности представлены в таблице 2, при изолированной и сочетанной с ангиоотёками на рисунке 1. Не выявлено контролируемой степени активности ХК.

Таблица 2 – Распределение 65 детей с хронической крапивницей в соответствии со степенями активности

Степень активности ХК по UAS7, в баллах	Количество детей с ХК, % (n=65)	Баллы, (Mean $\pm$ SD)
Лёгкая (7 – 16 балла)	21 (32%)	11,45 $\pm$ 2,37
Среднетяжёлая (16 – 27 балла)	26 (40%)	19,96 $\pm$ 3,04
Тяжёлая (28 – 42 балла)	18 (28%)	35,25 $\pm$ 5,3

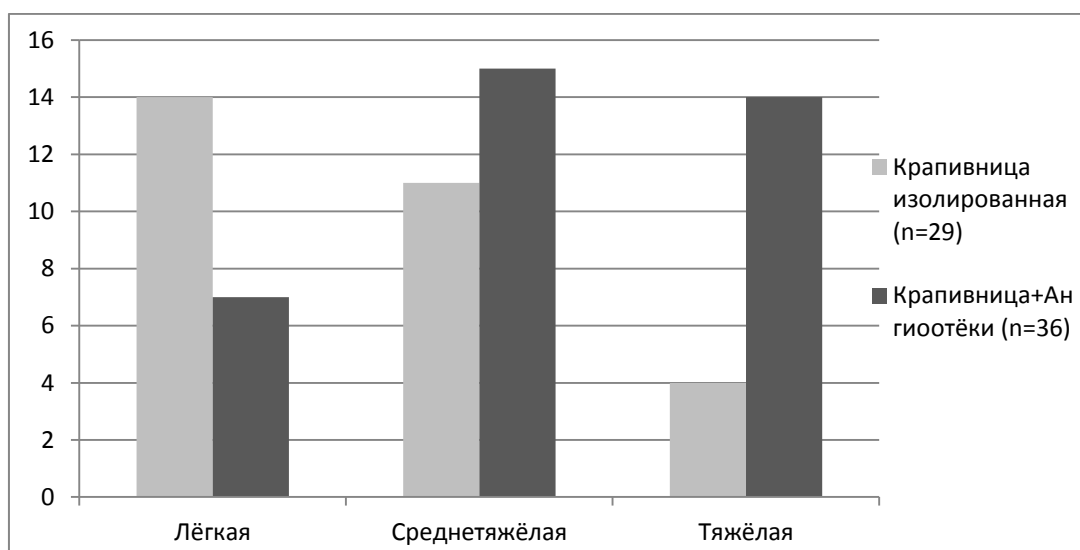


Рисунок 1 – Степень активности по UAS7 при хронической крапивнице изолированной и в сочетании с ангиоотёками у 65 детей

Иммунологические показатели при хронической крапивнице у детей в соответствии с клиническими степенями активности по шкале UAS7

Внутрикожный тест с аутосыывороткой/autologous serum skin test (ASST) проведён 25 детям с ХК, из них у 15 ASST (+) и у 10 ASST (–). Дети с ASST (+) имели более высокую активность ХК по шкале UAS7 в баллах, чем таковые ASST (–), ($25,2 \pm 10,42$ и $15,8 \pm 5,1$ соответственно), различия статистически достоверны ($p=0,03$). Показатели общего IgE у 65 детей с ХК составили $172,69 \pm 31,27$ МЕ/мл (Mean $\pm$ SD); вариационный размах 8,6 – 1346 МЕ/мл (min – max).

У 65 детей с хронической крапивницей отмечено повышение общего IgE в 49% и специфических IgE к аллергенам в 51% случаев. Уровень общего IgE из 65 у 29 детей, имеющих клинические проявления аллергических заболеваний выше, чем у 36 детей, не имеющих таковых ($290,8 \pm 61,4$ и $110,4 \pm 18,8$ соответственно, $p=0,01$).

Показатель концентрации C3a компонента системы комплемента у детей с клиническими проявлениями аллергических заболеваний оказался выше, чем концентрация C3a компонента комплемента у детей без клинических проявлений аллергических заболеваний ($332,3 \pm 22,9$ и $260,9 \pm 23,09$ соответственно, $p=0,04$).

Показатели спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и Т-хелперов 2 (CD3-CRTh2+)

Показатели спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) в процентах у 65 детей с ХК составили $12,11 \pm 2,05\%$; вариационный размах 0,6 – 68,2 (min – max); Т-хелперов 2 (CD3-CRTh2+, %) $0,5 \pm 0,2\%$; вариационный размах 0,5 – 1,2 (min – max). У 32 (49%) детей спонтанная активация базофилов не превышала референтных значений (0 – 6%) и составила $3,3 \pm 0,3\%$, а у 33 (51%) детей установлено повышение спонтанной активации базофилов $19,7 \pm 2,7\%$, различия статистически достоверны ($p=0,0000001$).

Активность ХК по шкале UAS7 в баллах достоверно выше у 33 детей с повышенной спонтанной активацией базофилов, в отличие от 32 детей с показателями спонтанной активации базофилов, не превышающих референтные значения ($17,8 \pm 8,7$ и $25,6 \pm 10,5$ в баллах соответственно, $p=0,001$).

Показатели Т-хелперов 2 (CD3-CRTh2+, %) выше у детей, имеющих повышение активации базофилов ($0,4 \pm 0,2$ и $0,6 \pm 0,2\%$ соответственно), без статистических различий (таблица 3).

Повышение концентрации C1inh установлено у 33 детей, имеющих повышение спонтанной активации базофилов, что статистически достоверно отличалось от активности у детей с нормальными показателями спонтанной активации базофилов ($530,6 \pm 34,6$ и $395,9 \pm 42,1$ мкг/мл соответственно, $p=0,005$).

Таблица 3 – Спонтанная активация базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) по степеням активности по шкале UAS7 в баллах у 65 детей

Показатель	Дети с ХК с нормальной активацией базофилов (n=32)	Дети с ХК с повышенной активацией базофилов (n=33)	p<0,05
Активность по UAS7	17,8±8,7	25,6±10,5	p=0,001
Спонтанная активация базофилов % (0 – 6%) (CD3-CRTh2+CD203c++)	3,3±0,3	19,7±2,7	p=0,0000001
Th2 (CD3-CRTh2+, %) (0,2 – 0,6%)	0,4±0,2	0,6±0,2	p>0,05

Показатели спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) у детей по степеням активности ХК по шкале UAS7 в баллах имели различия.

Наибольший процент спонтанной активации базофилов отмечен у детей с тяжёлой ХК, что статистически достоверно выше показателей у детей со среднетяжёлой ХК (p=0,002), рисунок 2.

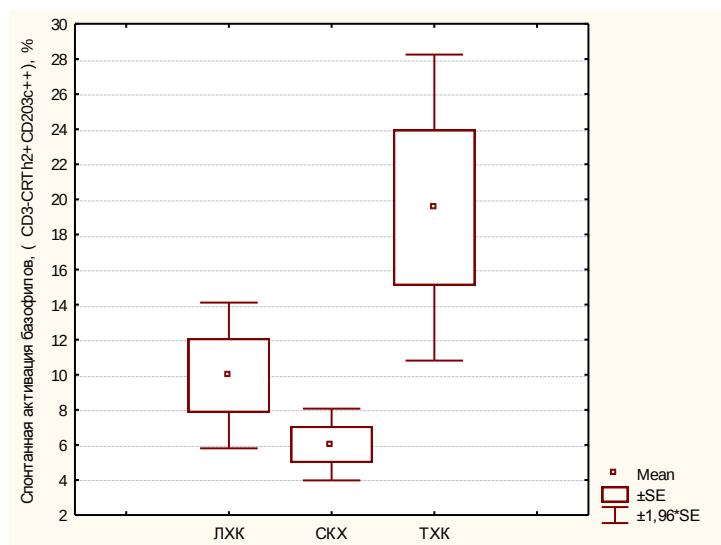


Рисунок 2 – Спонтанная активация базофилов по степени активности хронической крапивницы по шкале UAS7 у детей
(ЛХК – лёгкая, СХК – среднетяжёлая;
ТХК – тяжёлая степень активности)

Относительное количество Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+) у детей с хронической крапивницей не отличалось по степеням активности, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Спонтанная активация базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) и Т-хелперов 2 (CD3-CRTH2+) по степени активности по шкале UAS7 у 65 детей с крапивницей

Показатель/ степень активности	Лёгкая n=21	Средне-тяжёлая n=26	Тяжёлая n=18	p<0,05
Активность по UAS7 в баллах	• 11,45±2,37	•• 19,96±3,04	••• 35,25±5,3	• и ••; •• и ••• p=0,000001
Спонтанная активация базофилов % (0 – 6%), (CD3-CRTh2+CD203c++)	• 10,24±2,1	•• 6,3±1,05	••• 20,1±4,9	•• и ••• p=0,002
Th2 (CD3-CRTh2+, %) (0,2 – 0,6%)	0,4±0,3	0,5±0,2	0,4±0,2	p>0,05

Показатели активации системы комплемента (C3a, C4, C1inh) у 65 детей с хронической крапивницей

Распределение концентраций C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента у 65 детей с ХК (по закону Гаусса) представлены на рисунке 3.

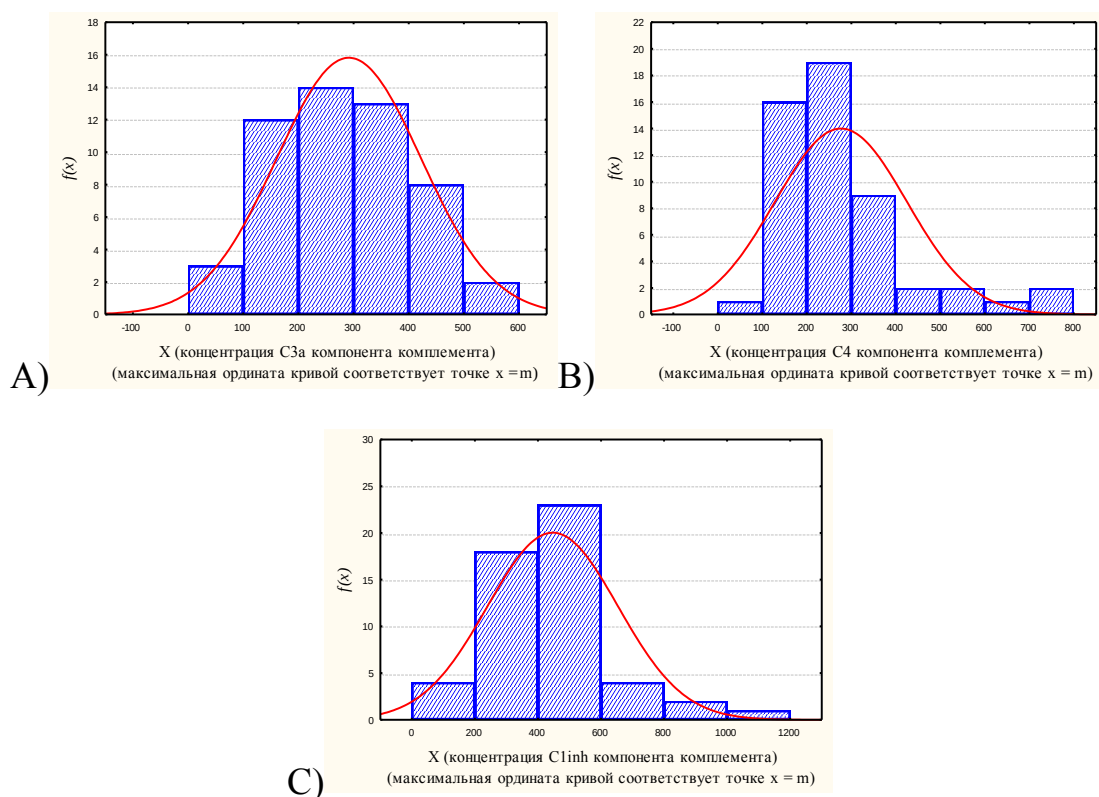


Рисунок 3 – Кривые плотности распределения концентраций C3a (А), C4 (В), C1inh (С) компонентов системы комплемента у 65 детей с хронической крапивницей (по закону Гаусса)

Показатели концентрации C3a компонента комплемента у 65 детей с ХК составили $291,6 \pm 18,2$ нг/мл (норма 50 – 150 нг/мл); повышены у 53 (81%) детей, снижены у 1 (2%), в пределах референтного интервала у 11 (17%) в сравнении с нормальными. Уровень C4 компонента комплемента у 65 детей с ХК составил $276,7 \pm 20,5$ мкг/мл (норма 200 – 500 мкг/мл), отмечены: снижение - у 22 (33%) детей, нормальный уровень - у 35 (54%), повышение - у 8 (13%). Уровень C1inh составил $446,9 \pm 28,7$ мкг/мл (норма 150 – 350); регистрировались повышение у 44 (67%) детей, снижение - у 1 (2%), нормальные значения - у 20 (31%). Показатели концентраций C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента по степеням активности представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели концентрации C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента по лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степенями активности по шкале UAS7 у 65 детей с хронической крапивницей

Показатели	Лёгкая n=21	Среднетяжёлая n=26	Тяжёлая n=18	p<0,05
C3a, нг/мл (50 – 150)	• $246,5 \pm 25,1$	•• $278,8 \pm 27,8$	••• $392,5 \pm 33,9$	• и ••• p=0,003 •• и ••• p=0,009
C4, мкг/мл (200 – 500)	$312,6 \pm 46,2$	$240,3 \pm 20,9$	$285,8 \pm 38,4$	p>0,05
C1inh, мкг/мл (150 – 350)	• $320,6 \pm 31,6$	•• $522,6 \pm 48,9$	••• $501,1 \pm 60,1$	• и •• p=0,001 • и ••• p=0,02
Активность UAS7, баллы	• $11,45 \pm 2,37$	•• $19,96 \pm 3,04$	••• $35,25 \pm 5,3$	• и ••; •• и ••• p=0,000001

Выявлены достоверная обратная умеренная корреляционная связь между C4 и C1inh ($R = -0,4$), p=0,04).

Результаты сравнительного исследования клинико-иммунологических показателей при спонтанной и индуцированной хронической крапивнице у детей и здоровых из группы сравнения (25)

Из 65 детей с ХК у 35 (54%) спонтанная, у 30 (46%) - индуцированная ХК. Длительность течения ХК выше у детей с индуцированной, чем при спонтанной ХК ($3,6 \pm 3,5$ лет и $1,2 \pm 1,3$ лет соответственно, p=0,001). Формы индуцированной ХК у детей, такие как демографическая в 33%, холинергическая в 33% и холодовая в 20% встречались чаще, чем аквагенная в 10% и солнечная в 4% случаев. Клиническая картина проявлялась изолированной крапивницей чаще у детей со спонтанной, чем с индуцированной (68% и 16% соответственно, p=0,02), сочетанием крапивницы и ангиоотёка чаще при индуцированной, чем при спонтанной (80% и 28% соответственно, p=0,007). Степень активности и иммунологические показатели у детей со спонтанной и индуцированной ХК (таблица 6, 7).

Таблица 6 – Степень активности по шкале UAS7 в баллах у 35 детей со спонтанной и у 30 с индуцированной хронической крапивницей

Степень активности по UAS7 в баллах	Дети со спонтанной (n=35)		Дети с индуцированной (n=30)		p<0,05
	UAS7 в баллах	Кол-во детей	UAS7 в баллах	Кол-во детей	
Лёгкая (7 – 16 балла)	11,7±2,2	15 (43%) •	10,6±2,7	6 (20%) ••	• и •• p=0,03
Среднетяжёлая (16 – 27 балла)	19,7±2,6	16 (46%)	20,5±3,5	10 (33%)	p>0,05
Тяжёлая (28 – 42 балла)	35,1±4,1	4 (11%) •	35,3±5,2	14(47%) ••	• и •• p=0,03

Таблица 7 – Активность по шкале UAS7 в баллах и иммунологические показатели у детей со спонтанной, индуцированной хронической крапивницей и здоровых

Показатель	Дети со спонтанной n=35	Дети с индуцированной n=30	Здоровые n=25	p<0,05
Активность по UAS7	• 18,1±7,6	•• 23,9±10,9	••• 0,00	• и •• p=0,03 •; ••и••• p=0,000000
IgEобщий ME/мл	• 210,6±55,2	•• 133,4±27,2	••• –	• и •• p>0,05
Th2 (CD3-CRTh2+, %) (0,2 – 0,6%)	• 0,5±0,2	•• 0,5±0,3	••• 0,4±0,2	•и•• p>0,05 •; •• и ••• p>0,05
Спонтанная активация базофилов % (CD3-CRTh2+ CD203c++)	• 12,1±3,1	•• 12,2±2,7	••• 2,9±0,4	•и•• p>0,05 •; •• и ••• p=0,0004
C3a, нг/мл (50 – 150)	• 254,7±25,6	•• 328,5±24,2	••• 167,4±18,6	• и •• p=0,04 • и ••• p=0,001 ••и••• =0,000003
C4, мкг/мл (200 – 500)	• 272,3 ± 28,1	•• 281,2 ± 30,5	••• 250,9±16,6	•и•• p>0,05 •; •• и ••• p>0,05
C1inh, мкг/мл (150 – 350)	• 380,7±30,9	•• 518,4±46,1	••• 263,4±13,0 5	• и •• p=0,03 • и ••• p=0,002 •• и ••• p=0,000001

Изучена активация базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) у 10 детей с холинергической крапивницей с препаратом метахолин. Тест-контролем для детей с холинергической крапивницей явилась проба с физической нагрузкой, положительный результат которой являлся условием включения детей в группу холинергической ХК. Чувствительность метода активации базофилов, индуцированной препаратом метахолин, составила 90%, специфичность 96%.

Спонтанная активация базофилов не отличалась у 10 детей с холинергической ХК в сравнении с показателями 25 здоровых детей ($3,7 \pm 0,7\%$ и $3,2 \pm 0,4\%$ соответственно, $p > 0,05$). Активация базофилов, индуцированная препаратом метахолин, и индекс активации выше у 10 детей с холинергической индуцированной крапивницей, чем у 25 здоровых из группы сравнения ($7,6 \pm 1,05\%$ и $2,9 \pm 0,4\%$ соответственно, $p = 0,0002$), индекс активации ($2,05 \pm 0,3$ и $0,9 \pm 0,09$ соответственно, $p = 0,0002$).

ВЫВОДЫ

1. Установлено среди причинных факторов у детей с хронической крапивницей преобладание инфекционных в 60% случаев, в сочетании с физическими факторами (такими как механические, термальные – холодовые, тепловые, аквагенные, стрессовые) в 54%, клиническими проявлениями аллергических заболеваний в 44%. Не выявлено причинных факторов в 40% случаев.
2. В соответствии с классификацией хронической крапивницы по EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2016, 2017, 2018) и клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017), установлены у пациентов спонтанная в 54% случаев и индуцированная (дермографическая, холинергическая, холодовая, аквагенная, солнечная формы) в 46% случаев.
3. Степень активности хронической крапивницы у детей по шкале UAS7 по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней (в баллах) определена в 32% лёгкой ($11,45 \pm 2,37$), в 40% среднетяжёлой ($19,96 \pm 3,04$), в 28% тяжёлой ($35,25 \pm 5,3$). Сравнительное исследование клинических проявлений хронической крапивницы у детей выявило чаще лёгкую степень при изолированной (48% и 19% соответственно) и тяжёлую степень при сочетании крапивницы с ангиоотёком (39% и 14%, соответственно).
4. Выявлено у детей с хронической крапивницей повышение общего IgE в 49% и специфических IgE к аллергенам в 51% случаев. Достоверно чаще отмечено повышение уровня общего IgE и C3a компонента системы комплемента у детей, имеющих клинические проявления аллергических заболеваний, в

отличие от детей, не имеющих таковых (общий IgE $290,8 \pm 61,4$ и $110,4 \pm 18,8$ МЕ/мл соответственно и C3a $332,3 \pm 22,9$ и $260,9 \pm 23,09$ нг/мл соответственно).

5. Установлено повышение спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) ($19,7 \pm 2,7\%$) у детей с хронической крапивницей в 51% случаев. Спонтанная активация базофилов при тяжёлой степени активности хронической крапивницы у детей достоверно выше, чем при среднетяжёлой ($20,1 \pm 4,9\%$ и $6,3 \pm 1,05\%$ соответственно).

6. Участие в патогенезе крапивницы компонента системы комплемента C3a, фактора хемоаттракции и воспаления, подтверждено выявленным различием в концентрации C3a компонента при нарастании степени активности хронической крапивницы у детей (при лёгкой $246,5 \pm 25,1$ нг/мл и тяжелой $392,5 \pm 33,9$ нг/мл соответственно; среднетяжелой $278,8 \pm 27,8$ нг/мл и тяжелой $392,5 \pm 33,9$ нг/мл соответственно).

7. Выявленное повышение C1inh компонента у детей со среднетяжелой и тяжелой степенями активности хронической крапивницы в сравнении с лёгкой ($522,6 \pm 48,9$ мкг/мл и $501,1 \pm 60,1$ мкг/мл, $320,6 \pm 31,6$ мкг/мл соответственно) указывает на активацию системы комплемента по классическому пути и избыточное потребление C4 компонента при среднетяжёлых и тяжелых степенях активности, что подтверждают нормальные показатели C4 при всех степенях активности. Высокие концентрации C1inh отмечены у детей с хронической крапивницей, имеющих повышение спонтанной активации базофилов, в отличие от таковых с нормальными показателями ($530,6 \pm 34,6$ мкг/мл и $395,9 \pm 42$, мкг/мл соответственно).

8. Сравнительное исследование показало у детей с хронической крапивницей при индуцированной форме чаще тяжёлую степень активности в отличие от спонтанной (47% и 11% соответственно) по количеству волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней в соответствии со шкалой UAS7.

9. Концентрация компонентов C3a и C1inh системы комплемента достоверно выше при индуцированной, чем при спонтанной хронической крапивнице (C3a $328,5 \pm 24,2$ нг/мл и $254,7 \pm 256$ нг/мл соответственно; C1inh $518,4 \pm 46,1$ мкг/мл и $380,7 \pm 30,9$ мкг/мл соответственно), что свидетельствует о более интенсивной активации системы комплемента по классическому пути при индуцированной форме.

10. Не установлено различий спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++) при спонтанной и индуцированной формах хронической крапивницы у детей ($12,1 \pm 3,1\%$ и $12,2 \pm 2,7\%$ соответственно). При моделировании холинергической активации базофилов у детей с холинергической индуцированной крапивницей установлено, что активация

базофилов, индуцированная препаратом метахолин, выше в сравнении с показателями здоровых детей ($7,6 \pm 1,05\%$ и $2,9 \pm 0,4\%$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Систематику спонтанной и индуцированной форм хронической крапивницы у детей целесообразно проводить в соответствии с рекомендациями the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, the Global Allergy and Asthma European Network, the European Dermatology Forum, the World Allergy Organization, T.Zuberbier T. et al. (2016, 2017) и клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017).

2. В соответствии с международными рекомендациями EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2016, 2017) и клиническими рекомендациями: крапивница у детей (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., 2017), с целью оптимизации диагностики следует оценивать активность хронической крапивницы по шкале UAS7 в баллах (по критериям количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней).

3. Для оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики иммунных нарушений при спонтанной и индуцированной формах хронической крапивницы у детей рекомендовано иммунологическое исследование методом проточной цитометрии спонтанной активации базофилов (CD3-CRTh2+CD203c++), Th2 (CD3-CRTH2+), активации базофилов, индуцированной препаратом метахолин, и методом ИФА концентрации C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента в крови.

4. Рекомендовано внедрить в практику динамический контроль степени активности хронической крапивницы по клиническим симптомам по шкале UAS7 в баллах (с учётом количества волдырей и интенсивности зуда в течение 7 дней) и иммунологическим показателям спонтанной активации базофилов, Th2 (CD3-CRTH2+), концентрации C3a, C4, C1inh компонентов системы комплемента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Синельникова, Н.А. Хроническая крапивница в детском возрасте. Иммунопатология хронической крапивницы у детей (часть I) / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // **Медицинская иммунология.** – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 203–214.

2. Синельникова, Н.А. Хроническая крапивница в детском возрасте. Дифференциальная диагностика (часть II) / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // **Медицинская иммунология**. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 313–324.
3. Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина // **Медицинская иммунология**. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 39–46.
4. Синельникова, Н.А. Особенности системы комплемента у детей с хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2016. – Т. 61, №4. – С. 98–103.
5. Синельникова, Н.А. Клинические и лабораторные показатели при хронической крапивнице у детей и взрослых / Н.М. Калинина, Н.А. Синельникова, Н.В. Бычкова // **Российский иммунологический журнал**. – 2016. – Т. 10, №2. – С. 321–323.
6. Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа, активации базофилов и системы комплемента у детей с хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // Матеріали української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією». Харків, Україна, 18 березня, 2016. – С. 148–150.
7. Синельникова, Н.А. Особенности иммунного ответа, современные возможности иммунодиагностики хронической крапивницы у детей / Н.А. Синельникова, Н.Д. Савенкова, Н.М. Калинина, Н.В. Бычкова // Материалы I Российского форума с международным участием «Современная педиатрия. Санкт-Петербург – белые ночи – 2016». Санкт-Петербург, 17 – 18 июня 2016. – С. 66–67.
8. Sinelnikova, N.A. Characteristic of basophil activation in children with spontaneous and inducible chronic urticaria / N.A. Sinelnikova, N.D. Savenkova, N.M. Kalinina, N.V. Bychkova // *Allergy, asthma and Immunophysiology: innovative technologies*. Filodiritto. – 2016. – P. 65–73.
9. Синельникова, Н.А. Особенности активации базофилов у детей со спонтанной и индуцированной хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова, Н.В. Бычкова // IX Всемирный конгресс по аллергии, астме и ХОБЛ. X съезд аллергологов и иммунологов СНГ: материалы. Санкт-Петербург, 1 – 4 июля 2016 // *Аллергология и иммунология*. – 2016. – Т. 17, №2. – С. 140–141.

10. Синельникова, Н.А. Особенности системы комплемента у детей со спонтанной и индуцированной хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // IX Всемирный конгресс по аллергии, астме и ХОБЛ. X съезд аллергологов и иммунологов СНГ: материалы. Санкт-Петербург, 1 – 4 июля 2016 // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, №2. – С. 141.
11. Sinelnikova, N.A. Features of basophil activation in children with spontaneous and inducible chronic urticaria / N.A. Sinelnikova, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova, N.V. Bychkova // Proceedings and abstracts «IX World asthma, allergy and COPD forum. X CIS congress on allergology and immunology». Saint-Petersburg, 1 – 4 july 2016 // International journal on immunorehabilitation. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 54.
12. Синельникова, Н.А. Результаты исследования активации базофилов и Т-хелперов 2 при хронической крапивнице и атопическом дерматите у детей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.В. Бычкова, Н.Д. Савенкова // «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» XV Российский конгресс. Москва, 2016. // Приложение к журналу Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №4. – С.145.
13. Синельникова, Н.А. Возможности иммунодиагностики хронической крапивницы у детей с использованием проточной цитометрии / Н.А. Синельникова, Н.В. Бычкова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // Материалы конференции: XX форум «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016». Москва, 14 – 16 сентября 2016 // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2016. Т. 3, №19. – С. 75-76.
14. Sinelnikova, N.A. Features of basophil activation in children with spontaneous and inducible chronic urticaria / N.A. Sinelnikova, N.M. Kalinina, N.D. Savenkova, N.V. Bychkova // Proceedings 3rd GA²LEN «Global Urticaria Forum 2016». Berlin, 29 – 30 november 2016 // Abstract book. – 2016. – P. 27.
15. Sinelnikova, N.A. Methacholinchlorid basophil activation in children with cholinergic urticarial / N.M. Kalinina, N.V. Bychkova, N.A. Sinelnikova, N.D. Savenkova // Proceedings 3rd GA²LEN «Global Urticaria Forum 2016». Berlin, 29 – 30 november 2016 // Abstract book. – 2016. – P. 31.
16. Sinelnikova, N.A. Features of exacerbation in children with chronic urticarial / N.D. Savenkova, N.A. Sinelnikova, N.M. Kalinina, N.V. Bychkova // Proceedings 3rd GA²LEN «Global Urticaria Forum 2016». Berlin, 29 – 30 november 2016 // Abstract book. – 2016. – P. 47.
17. Синельникова, Н.А. Оценка тяжести хронической крапивницы у детей в период обострения / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова, Н.В. Бычкова // Материалы VIII Российской научно-практической конференции

«Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века. Санкт-Петербург – 2016». Санкт-Петербург, 16 – 17 декабря 2016 – С. 48–49.

18. Синельникова, Н.А. Представления об иммунопатогенезе хронической крапивницы у детей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // **Российский аллергологический журнал.** – 2017. №1. – С. 139–141.

19. Синельникова, Н.А. Особенности патогенеза хронической крапивницы у детей / Н.А. Синельникова // Материалы Всероссийского научного форума студентов и молодых ученых с международным участием «Студенческая наука – 2017». Санкт-Петербург, 2017. – С. 6.

20. Синельникова, Н.А. Параметры иммунитета и мультиморбидность при спонтанной крапивнице у детей / Н.А. Синельникова // Материалы конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». Санкт-Петербург, 29 – 30 мая 2017 // Педиатр. – 2017. – Т. 8. (Специальный выпуск). – С. 293 – 294.

21. Синельникова, Н.А. Иммунопатогенетические эндотипы хронической крапивницы у детей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.В. Бычкова, Н.Д. Савенкова // Материалы XVI Всероссийского научный Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге”. Санкт-Петербург, 5 – 8 июня 2017 // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. (Специальный выпуск). – С. 98 – 99.

22. Синельникова, Н.А. CD3+CD294+ лимфоциты как маркеры Th2 и Tc2 иммунного ответа / Н.В. Бычкова, Н.А. Синельникова, Л.В. Чиненова, Н.М. Калинина // Материалы XVI Всероссийского научный Форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе “Дни иммунологии в Санкт-Петербурге”. Санкт-Петербург, 5 – 8 июня 2017 // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. (Специальный выпуск). – С. 239 – 240.

23. Синельникова, Н.А. Иммунологические различия ASST «+» и ASST «–» детей с хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова // Материалы VI Конгресса АДАИР «От клинических рекомендаций к персонификации диагностики и терапии в детской аллергологии и иммунологии». Москва, 24 – 25 ноября 2017. – С. 25 – 26.

24. Синельникова, Н.А. Предикторные факторы тяжести и длительности болезни у детей с хронической крапивницей / Н.А. Синельникова, Н.М. Калинина, Н.Д. Савенкова, Н.В. Бычкова // **Аллергология и иммунология в педиатрии.** – 2018. Т. 53, №2. – С. 32–40.

25. Синельникова, Н.А. Спектр сенсibilизации у детей с хронической крапивницей, имеющих и не имеющих аллергические заболевания / Н.А. Синельникова, Н.Д. Савенкова, Н.М. Калинина // Материалы IV Всероссийского съезда АДАИР и педиатров, работающих с детьми,

страдающими аллергическими заболеваниями. Москва, 23 – 24 ноября 2018. – С. 45.

26. Sinelnikova, N.A. Atopy influence on immune mechanisms in children with chronic urticaria / N.A. Sinelnikova, N.D. Savenkova, N.M. Kalinina, N.V. Bychkova // Proceedings 4rd GA²LEN «Global Urticaria Forum 2018». Berlin, 5 – 6 december 2018 // Abstract book. – P. 37.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХК – хроническая крапивница

СХК – спонтанная хроническая крапивница

ИХК – индуцированная хроническая крапивница

АО – ангиоотёк

Кр – крапивница

UAS7 – urticaria activity score 7days (оценка активности крапивницы 7дней)

IgE – иммуноглобулин E

CD – кластер дифференцировки

CD203c+ – активационный маркер на базофилах

C1 – C10 – компоненты системы комплемента

C3a - компонент системы комплемента, обозначаемый C3a

C4 - компонент системы комплемента, обозначаемый C4

C1inh - компонент системы комплемента, обозначаемый C1inh (C1ингибитор)

ASST – autologous serum skin test (тест с аутоывороткой)

Th2 – Т-хелперы 2 типа

CD3-CRTh2+CD203c++ – маркер активации на базофилах

EAACI/GA2LEN/EDF/WAO – the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), the European Dermatology Forum (EDF), the World Allergy Organization (WAO)

ИФА - иммуноферментный анализ

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С реактивный белок

IL-6, 17, 18, 23 – интерлейкин-6, 17, 18, 23

TNF α – фактор некроза опухоли α