

© Коллектив авторов, 2019
УДК: 616.514-036.11:612.017.1-003.96]-053.2
DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Особенности адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы

С.В. Мальцев, Л.П. Сизякина, А.А. Лебеденко

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить состояние адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. **Материалы и методы:** обследовано 139 детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. Клинические методы исследования включали анализ анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр ребенка, иммунологические методы исследования заключались в определении содержания популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии, содержания циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофотурбидиметрии, содержания секреторного IgA, IgA, IgM, IgG, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. **Результаты:** анализ параметров адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявил активацию гуморального звена иммунитета, снижение процессов ранней активации и апоптотической готовности лимфоцитов, снижение уровня секреторного IgA, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, высокие уровни ИЛ-17. **Заключение:** выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании адаптивного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что сопровождается дальнейшей активацией регуляторных компонентов воспалительного процесса.

Для цитирования: Мальцев С.В., Сизякина Л.П., Лебеденко А.А. Особенности адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы. *Медицинский вестник Юга России*. 2019;10(4):63-67. DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Контактное лицо: Станислав Викторович Мальцев, steve30@yandex.ru.

Features of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria

S.V. Maltsev, L.P. Sizyagina, A.A. Lebedenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the state of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria. **Materials and methods:** 139 children with moderate acute urticaria were examined. Clinical methods included analysis of anamnestic data, objective examination of the child. Immunological methods of investigation included determination of t-lymphocyte, B-lymphocyte populations by flow cytometry, circulating immune complexes by spectrophoturbidimetry, determination of secretory IgA, IgA, IgM, IgG, IL-4, IL-6, IL-17 by enzyme immunoassay of blood serum. **Results:** the analysis of adaptive immunity parameters in children with moderate acute urticaria revealed activation of humoral immunity, reduction of early activation and apoptotic readiness of lymphocytes, reduction of secretory IgA, increase in circulating immune complexes, high levels of IL-17. **Conclusion:** the revealed changes indicate an imbalance in the functioning of the adaptive link of the immune system, activation of the cytokine cascade of inflammation, which is accompanied by further activation of the regulatory components of the inflammatory process.

For citation: Maltsev S.V., Sizyagina L.P., Lebedenko A.A. Features of adaptive immunity in children with moderate acute urticaria. *Medical Herald of the South of Russia*. 2019;10(4):66-70. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2019-10-4-66-70

Corresponding author: Stanislav V. Maltsev, steve30@yandex.ru.

Введение

Крапивница уже много лет является актуальной проблемой детской аллергологии. Крапивницей страдают пациенты всех возрастных групп, при этом пик заболеваемости у детей и подростков находится в возрасте 14 – 18 лет. В последние годы участились случаи крапивницы у детей дошкольного и раннего возрастов. Распространенность острой крапивницы в детской популяции составляет 6,7 % [1]. Согласно существующим на данный момент российским и международным гайдлайнам, острая крапивница — это «спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотечек на протяжении временного периода менее 6 недель» [2].

Клинические проявления крапивницы очень похожи у разных пациентов, при этом этиопатогенез данного заболевания многообразен и неоднозначен. Диагностические алгоритмы как острой, так и хронической крапивницы хорошо представлены в отечественных и зарубежных консенсусах, однако в большинстве случаев они не приводят к выявлению этиологического фактора заболевания, что является следствием часто непонятных патогенетических характеристик различных вариантов течения крапивницы [3,4,5].

Крапивница является многофакторным заболеванием. Вопрос зависимости развития различных вариантов острой крапивницы от функциональной активности иммунной системы детского организма остается малоизученным [6,7,8]. Адаптивный (приобретенный) иммунитет формируется в течение жизни индивидуума. Учитывая многокомпонентность структур адаптивного иммунитета, наличие в его составе популяций Т- и В-лимфоцитов, антител, а также неоднозначность представлений о роли отдельных структур адаптивного иммунитета в патогенезе формирования крапивницы, интересным представляется изучение иммунологических параметров у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы [9, 10], анализ факторов, которые могут привести к трансформации острой крапивницы в хроническую.

Цель исследования — изучение механизмов адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы.

Материалы и методы

Обследованы 139 детей с диагнозом: «Острая крапивница, среднетяжелое течение»: 71 — мальчик (51 %), 68 — девочка (49 %), средний возраст обследуемых составил 7,54 ± 3,53 лет. Контрольная группа состояла из 20 детей обоих полов такого же возраста из I и II Б групп здоровья. Обследование пациентов проводилось в день поступления ребенка до начала терапии в стационаре. Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие эпизодов крапивницы длительностью до 6 недель.

Клинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести крапивницы расчетом индекса активности крапивницы в течение 7 дней пребывания в стационаре (UAS7) [11]. Иммунологические методы исследования заключались в определении популяций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов методом проточной

цитофлуориметрии, определении содержания циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофлуориметрии, уровней секреторного IgA, IgA, IgM, IgG, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 методом иммуноферментного анализа сыворотки крови. На проведение клинического исследования и взятие крови из вены получены информированные согласия от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше. Проверка данных на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние ± средние квадратические отклонения; медиана и квартили; минимальные и максимальные значения в выборке. Сравнение медиан в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса, попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчёты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Результаты

Анализ аллергологического анамнеза, клинической симптоматики (UAS7 21 – 27 баллов), результатов аллергопроб методом иммуноферментного анализа сыворотки крови в группе детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявил, что наиболее часто регистрировались крапивница с аллергическим или псевдоаллергическим генезом в виде пищевой гиперчувствительности (34 % случаев), а также крапивница с неустановленным причинным фактором (32 %). Положительные результаты ИФА сыворотки крови на антитела к гельминтам и лямблиям, анализы кала на яйца глистов и простейшие диагностировали паразитарную инвазию у 12 пациентов (17 %). Наследственный аллергоанамнез (наличие у родственников I родства atopической патологии) был отягощен в 34 % случаев. Установлено, что у 41 % детей острая крапивница протекала с ангионевротическим отеком, у 9,3 % детей крапивница в дальнейшем приобрела хроническое течение.

При анализе иммунологических показателей у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы зафиксировано статистически достоверное увеличение содержания В-лимфоцитов ($22,9 \pm 8,89$ %, медиана 22 %), по сравнению с показателями контрольной группы ($15,8 \pm 2,64$ %, медиана 16 %); готовность к апоптозу лимфоцитов в группе детей с острой крапивницей снижена ($CD95^+ — 1,45 \pm 0,73$ %, медиана 1,4 % против $3,83 \pm 0,29$ %, медиана 3,8 % в контрольной группе), как снижены и процессы ранней активации лимфоцитов ($CD25^+ — 3,66 \pm 1,7$ %, медиана 3,3 % против $11 \pm 1,78$ %, медиана 11 % в контрольной группе).

Уровень секреторного IgA у детей с острой крапивницей достоверно ниже показателей контрольной группы ($1,49 \pm 0,84$ мг/л, медиана 1,46 мг/л против $3,8 \pm 0,54$ мг/л, медиана 3,77 мг/л в контрольной группе), что свидетельствует о снижении локальной резистентности организма к антигенной нагрузке.

При исследовании цитокинового статуса пациентов исследуемой группы зафиксировано статистически достоверное снижение уровня ИЛ-4 ($2,73 \pm 1,36$ пг/мл, меди-

Таблица / Table 1

**Описательные статистики показателей иммунного статуса в группе детей
со среднетяжелым вариантом течения острой крапивницы**
Descriptive statistics of immune status indicators in the group of children with moderate variant of acute urticaria

Показатель Indicator	Среднее значение $\pm$ СКО Average $\pm$ standard deviation	Медиана Median	Квартили Quartile	Мин. значение Minimum value	Макс. значение Maximum value	p (тест Шапиро- Уилка) p (Shapiro- Wilk test)
CD3 ⁺ , %	64.7 $\pm$ 9.48	64	[59; 72]	35	84	0.1
CD4 ⁺ , %	36.4 $\pm$ 7.54	36	[30; 41]	20	58	0.04
CD8 ⁺ , %	26 $\pm$ 6.64	25	[21; 29]	15	59	<0.0001
CD19 ⁺ , %	22.9 $\pm$ 8.89	22	[17; 28]	4	59	0.0003
CD25 ⁺ , %	3.66 $\pm$ 1.7	3.3	[2.5; 4.6]	0.6	10	<0.0001
CD95 ⁺ , %	1.45 $\pm$ 0.73	1.4	[0.8; 2]	0.3	4	0.0002
Секреторный IgA, мг/л Secretory IgA, mg/l	1.49 $\pm$ 0.84	1.46	[0.82; 1.89]	0.18	4.26	<0.0001
IgA, г/л IgA, g/l	1.29 $\pm$ 0.58	1.29	[0.78; 1.8]	0.12	2.77	0.03
IgM, г/л IgM, g/l	1.25 $\pm$ 0.28	1.25	[1.02; 1.48]	0.62	2	0.2
IgG, г/л IgG, g/l	10.8 $\pm$ 7.45	10.3	[9.38; 11.1]	1.11	96	<0.0001
ЦИК, у.е. Circulating immune complexes, c. un.	74.5 $\pm$ 26.8	74	[56; 86]	24	181	0.0003
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	2.73 $\pm$ 1.36	1.89	[1.5; 4.35]	1.36	4.35	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	4.49 $\pm$ 2.81	2.78	[2.02; 5.52]	1.79	10.1	<0.0001
ИЛ-17, пг/мл IL-17, pg/ml	4.47 $\pm$ 1.22	4.3	[3.92; 4.53]	2.49	12.1	<0.0001

Таблица / Table 2

Описательные статистики показателей иммунного статуса в контрольной группе детей
Descriptive statistics of immune status indicators in the control group of children

Показатель Indicator	Среднее значение $\pm$ СКО Average $\pm$ standard deviation	Медиана Median	Квартили Quartile	Мин. значение Minimum value	Макс. значение Maximum value	p (тест Шапиро- Уилка) p (Shapiro- Wilk test)
CD3 ⁺ , %	70.3 $\pm$ 3.98	70	[67.5; 73.5]	64	77	0.4
CD4 ⁺ , %	39.5 $\pm$ 3.89	40	[37; 42.5]	32	47	1
CD8 ⁺ , %	24.4 $\pm$ 4.59	24.5	[21.5; 28]	17	33	0.7
CD19 ⁺ , %	15.8 $\pm$ 2.64	16	[14; 18]	11	20	0.6
CD25 ⁺ , %	11 $\pm$ 1.78	11	[10; 12]	9	15	0.01
CD95 ⁺ , %	3.83 $\pm$ 0.29	3.8	[3.6; 3.9]	3.5	4.5	0.01
Секреторный IgA, мг/л Secretory IgA, mg/l	3.8 $\pm$ 0.54	3.77	[3.55; 4.18]	2.34	4.7	0.2
IgA, г/л IgA, g/l	1.48 $\pm$ 0.22	1.5	[1.29; 1.65]	1.12	1.83	0.4
IgM, г/л IgM, g/l	1.09 $\pm$ 0.16	1.09	[0.95; 1.22]	0.83	1.3	0.03
IgG, г/л IgG, g/l	9.78 $\pm$ 0.46	9.8	[9.45; 10.1]	8.76	10.5	0.7
ЦИК, у.е. Circulating immune complexes, c. un.	48.5 $\pm$ 7.58	48	[43; 51]	34	63	0.4
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	7.14 $\pm$ 3.56	5.3	[4.2; 11.3]	3.8	13.7	<0.0001
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/ml	4.69 $\pm$ 0.69	4.98	[4.12; 5.35]	3.5	5.72	0.046
ИЛ-17, пг/мл IL-17, pg/ml	2.72 $\pm$ 0.18	2.71	[2.53; 2.94]	2.52	2.97	0.003

Таблица / Table 3

Уровни статистической значимости при сравнении медиан показателей иммунного статуса детей со среднетяжелым течением острой крапивницы и контрольной группы
Levels of statistical significance when comparing the median immune status of children with moderate acute urticaria and the control group

Показатель Indicator	Уровни статистической значимости Levels of statistical significance
CD3 ⁺	0.04
CD4 ⁺	0.12
CD8 ⁺	0.8
CD19 ⁺	0.0003
CD25 ⁺	<0.0001
CD95 ⁺	<0.0001
Секреторный IgA Secretory IgA	<0.0001
IgA IgA	0.3
IgM IgM	0.07
IgG IgG	0.2
ЦИК Circulating immune complexes	<0.0001
ИЛ-4 IL-4	<0.0001
ИЛ-6 IL-6	0.2
ИЛ-17 IL-17	<0.0001

Примечание: попарные сравнения осуществлялись с помощью метода Неманьи.

ана 1,89 против 7.14 ± 3.56 пг/мл, медиана 5,3). Уровень провоспалительного ИЛ-6 не выходит за рамки контрольных значений (4.49 ± 2.81 пг/мл, медиана 2,78 против 4.69 ± 0.69 пг/мл, медиана 4,98). При этом содержание провоспалительного ИЛ-17 по сравнению с показателями контрольной группы повышено (4.47 ± 1.22 пг/мл, медиана 4,3 против 2.72 ± 0.18 пг/мл, медиана 2,71).

Содержание ЦИК у детей с острой крапивницей выходит за рамки контрольных значений в сторону повышения (74.5 ± 26.8 у.е., медиана 74 у.е. против 48.5 ± 7.58 у.е., медианы 48 у.е. в контрольной группе соответственно) (табл. 1,2), что может свидетельствовать о выраженности воспалительного процесса, а также поражении клеток-мишеней кожи и подкожной клетчатки.

При попарном сравнении характеристик иммунного статуса у детей с помощью метода Неманьи статистически значимое отличие при среднетяжелой степени острой крапивницы от контрольной группы было выявлено по следующим показателям: CD3⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, секреторный IgA, ЦИК, ИЛ-4 и 17 (табл. 3).

Обсуждение

Среднетяжелое течение острой крапивницы диагностировали клинически при наличии у пациентов волдырей и кожного зуда со значением UAS7 от 21 до 27 баллов; наиболее часто регистрировалась крапивница, вызван-

ная пищевой гиперчувствительностью; паразитарная инвазия была установлена лишь у пятой части обследованных пациентов; наследственный аллергоанамнез был отягощен у трети пациентов с острой крапивницей; почти у половины детей данной группы крапивница протекала с ангионевротическим отеком.

При оценке параметров адаптивного иммунитета у детей со среднетяжелым течением острой крапивницы выявлены активация гуморального звена иммунитета, снижение процессов ранней активации и апоптотической готовности лимфоцитов, снижение уровня секреторного IgA, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, низкие значения ИЛ-4, высокие уровни ИЛ-17, что свидетельствует о клеточных и молекулярных дефектах в системе адаптивного иммунитета у больных с острой крапивницей.

Заключение

Выявленные изменения свидетельствуют о дисбалансе в функционировании адаптивного звена иммунной системы, активации цитокинового каскада воспаления, что сопровождается дальнейшей активацией регуляторных компонентов воспалительного процесса.

Исследование не имело спонсорской поддержки.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.А., Ненасьева Н.М., Борзова Е.Ю. Крапивница // *Лечащий врач*. – 2003. – №9 – С. 43-45.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей. – Союз педиатров России; 2015. 32 с.
3. Борзова Е.Ю. Биомаркеры локального и системного воспаления при хронической крапивнице: Дис.док.мед.наук. – Москва; 2012.
4. Соловей Т.Н. Патогенетическая характеристика клинических форм хронической крапивницы, обоснование дифференцированной тактики диагностики и лечения у детей: Дис.канд.мед.наук. – Москва; 2008.
5. Яловега Г.Э., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Калмыкова Т.С., Аверкина Л.А., и др. Особенности микроэлементного статуса у детей с острой крапивницей. // *Педиатрическая фармакология*. – 2016ю - №13(2)ю – С.101-104. Doi: 10.15690/pf.v13i2.1550
6. Образцов А.А. Крапивница у детей: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения: Дис.канд.мед.наук. – Москва, 2006.
7. Сизякина Л.П., Андреева И.И. *Справочник по клинической иммунологии*. – Ростов-на-Дону; 2005.
8. Сизякина Л.П., Лебеденко А.А., Мальцев С.В., Посевина А.Н., Аверкина Л.А. Крапивница у детей: современный взгляд на проблему. // *Медицинский вестник Юга России*. – 2015. – №4. – С.5-13. Doi: 10.21886/2219-8075-2015-4-5-13
9. Lin Y.R., Liu T.H., Wu T.K., Chang Y.J., Chou C.C., Wu H.P. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children // *Am J Emerg Med*. – 2011. – №29. – P. 883-889. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
10. Mathur A.N., Mathes E.F. Urticaria mimickers in children // *Dermatol Ther*. – 2013. – №26. – P. 467-475. doi: 10.1111/dth.12103
11. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C., Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria // *Allergy*. – 2009. - №64. – P. 1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.

Информация об авторах

Мальцев Станислав Викторович, к.м.н., доц., заведующий педиатрическим отделением клиники, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: steve30@yandex.ru.

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru.

REFERENCES

1. Goryachkina LA, Nenasheva NM, Borzova EYU. *Urticaria. Attending physician*. 2003;(9):43-45. (In Russ).
2. *Federal clinical guidelines for the care of children with urticaria. Union of pediatricians of Russia*. 2015;32. (In Russ).
3. Borzova EYU. *Biomarkers of local and systemic inflammation in chronic urticaria*: Dissertation of doctor of medical Sciences. – Moscow; 2012. (In Russ).
4. Solovej TN. *Pathogenetic characteristics of clinical forms of chronic urticaria, substantiation of differentiated tactics of diagnosis and treatment in children*: Dissertation of candidate of medical Sciences. Moscow; 2008. (In Russ).
5. Yalovega G.E., Lebedenko A.A., Mal'tsev S.V., Kalmykova T.S., Averkina L.A., Posevina A.N., Funik A.O., Semernik O.E., Novikovskiy V.M., Morgul' E.V. Features of the microelement status in children with acute urticaria. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(2):101-104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i2.1550>
6. Obrazcov AA. *Urticaria in children: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment*: Dissertation of candidate of medical Sciences. Moscow, 2006. (In Russ).
7. Sizyakina LP, Andreeva II. *Handbook of clinical immunology*. Rostov-on-Don; 2005. (In Russ).
8. Sizyakina LP, Lebedenko AA, Maltsev SV. Urticaria in children: a modern view of the problem. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2015(4):5-13. In Russ).
9. Lin YR, Liu TH, Wu TK, Chang YJ, Chou CC, Wu HP, et al. Predictive factors of the duration of a first-attack acute urticaria in children. *Am J Emerg Med*. 2011;(29):883-889. doi: 10.1016/j.ajem.2010.04.004
10. Mathur AN, Mathes EF. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;(26):467-475. doi: 10.1111/dth.12103
11. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;(64):1417-1426. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02179.x.

Information about the authors

Stanislav V. Maltsev, Cand.Sci (Med.), associate Professor, head of pediatric Department of clinic, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: steve30@yandex.ru.

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci (Med.), Professor, head of the Department of clinical immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia.

Alexander An. Lebedenko, Dr. Sci (Med), Professor, head of Children's diseases department №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia ORCID: 0000-0003-4525-1500. E-mail: leb.rost@rambler.ru

Получено / Received: 25.09.2019

Принято к печати / Accepted: 19.11.2019