

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 616.514-053.2:616.995.1.092

ШАЯКУБОВА ЖАМИЛЯ ЯЛКИНОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ С ГЕЛЬМИНТОЗАМИ**

5A510108 “Дерматовенерология”

Диссертация написана для получения
академической степени магистра

Научный руководитель:
д.м.н., профессор Юлдашев М.А

Ташкент – 2019 год

АННОТАЦИЯ

Крапивница является мультифакториальным заболеванием и характеризуется появлением волдырей и частым осложнением в виде отека Квинке. У детей крапивница характеризуется иммунопатологическими особенностями, частыми рецидивами.

По данным эпидемиологических исследований, крапивница у детей встречается в 0,1-0,5% случаев. Много работ посвящены данной патологии в детском возрасте.

Характерными особенностями течения крапивницы являются: 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).

В данной работе особое значение было уделено глистной инвазии, возможности и разработке этапного лечения. Пристальное внимание при терапии придавалось клинике и лабораторным данным при разработке схемы лечения крапивницы, отека Квинке и наличия той или иной глистной инвазии.

Полученные результаты объективного осмотра и наблюдения, лабораторных данных позволили автору разработать алгоритм лечения: терапию, основанную на утвержденных стандартах с назначением альбендазола. При назначении группы препаратов для элиминации паразитов из кишечника автором учитывались: тяжесть основного процесса, показатели крови: эозинофилия и уровень общего IgE. Эффективность отражалась на динамичном наблюдении за данной группой пациентов и выражалась в эффективности более чем у 80% детей с различными формами крапивницы.

ANNOTATION

Urticaria is a multifactorial disease and is characterized by the appearance of blisters and a frequent complication in the form of angioedema. In children, urticaria is characterized by immunopathological features, frequent relapses.

According to epidemiological studies, urticaria in children occurs in 0.1-0.5% of cases. Many investigations are devoted to this pathology in childhood.

Characteristic features of the course of urticaria are: spontaneous (symptoms appear spontaneously, due to known or unknown causes, a provoking factor in the development of exacerbation is not defined) and induced (symptoms develop as a result of exposure to a provoking factor / factors) [161].

In this work, particular attention was paid to helminthic invasion, the possibility and development of staged treatment. Special attention was attached to the clinic and laboratory data in the development of a treatment regimen for urticaria, angioedema, and the presence of a helminthic invasion.

The obtained results of an objective examination and observation, laboratory data allowed the author to develop an algorithm for treatment: therapy based on approved standards with the prescription of albendazol. When prescribing a group of drugs for the elimination of parasites from the intestine, the author took into account: the severity of the main process, blood counts: eosinophilia and the level of total IgE. Efficiency was reflected in the dynamic observation of this group of patients and was expressed in the effectiveness of more than 80% of children with various forms of urticaria.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1.Реализации Государственной программы по реформированию системы здравоохранения Узбекистана.....	11
1.2.Классификация крапивницы. Характеристика клинических форм заболевания	14
1.3.Гельминтозная теория	21
1.4.Основные принципы лечения крапивницы.....	23
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1.Программа общеклинического, лабораторного и инструментального обследования больных крапивницей	34
2.2. Методы аллергологического обследования.....	36
2.3.Тесты проводимые при физической форме крапивницы	37
2.4. Лабораторные тесты: исследование общего IgE.....	37
ГЛАВАIII	40
3.1.Анализ результатов общеклинического обследования больных крапивницей.....	40
3.2. Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с хронической и острой крапивницей	41
3.3. Результаты аллергологического обследования.....	43
3.4. Особенности течения крапивницы у детей с кишечными паразитами.....	45
3.5. Оценка эффективности проводимой базисной терапии.....	54
3.6. Сравнительная оценка эффективности базисной терапии у больных крапивницей с гельминтами.....	56
Выводы к главе III.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	63
ВЫВОДЫ.....	70

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	71
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	72
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	73

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГП I – антигистаминные препараты I поколения
АГП II – антигистаминные препараты II поколения
иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖ-СМ – специфический модуль «Качество жизни»
МКБ – 10 – международная классификация болезней
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОК – острая крапивница
САН – самочувствие, активность, настроение
ХИК – хроническая идиопатическая крапивница
ХК – хроническая крапивница
ЦНС – центральная нервная система
ЕААСI – European Academy of Allergology and Clinical Immunology
EDF – European Dermatology Forum
GA2LEN – Global Allergy and Asthma European Network
Ig E – иммуноглобулин E
Ig M – иммуноглобулин M
Ig G – иммуноглобулин G
QoL - Quality of Life
SF-36 - Short Form 36-Item Questionnaire SRT - simple reaction time
SSS – Stanford Sleepiness Scale WAO – World Allergy Organization
ФГДС - фиброгастродуоденоскопия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: Крапивницей (К) болеют от 0,1 до 5% населения земного шара, составляя от 5 до 10% всех дерматозов. Особая значимость определяется в связи с широким распространением дерматоза среди детей, им страдает от 3 до 10% детского населения во всём мире. (Гервазиева В.Б, 2003, Дрынов Г.И., 2004.)

Эпидемиологические исследования отечественных и зарубежных авторов указывают о неуклонном росте аллергических заболеваний за последние 50 лет. Согласно литературным данным в мире около 15% детского населения страдают аллергопатологией. Наиболее распространенными аллергопатологиями являются атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит и крапивница. Острая крапивница встречается у 25%, а хроническая (ХК) у 5% населения [31]. В США от 15% до 23% пациентов отмечали наличие симптомов крапивницы в течение жизни, а в Германии до 8,8% населения страдает крапивницей (ХК) [64, 113]. Крапивница имеет затяжное течение, когда симптомы заболевания у больного могут наблюдаться в течение 5-10 лет. Помимо этого, данная патология наблюдается преимущественно у пациентов трудоспособного возраста, что обуславливает высокую обращаемость пациентов с крапивницей к специалистам различного профиля [11, 15]. Несмотря на многочисленные методы, рекомендуемые современными согласительными документами в диагностическом алгоритме крапивницы, причину заболевания, особенно его хронических форм, удается выявить редко [64]. Известно, что у 80-95% больных крапивницей диагностируется идиопатическая форма, что создает объективные трудности в лечении этих пациентов и ухудшает прогноз заболевания в целом [11, 67].

Основные клинические симптомы крапивницы - уртикарные элементы, сопровождающиеся кожным зудом, способны индуцировать у больных чувство неудовлетворенности и страха, вызывают нарушение сна и оказывают неблагоприятное влияние на трудоспособность пациентов.

Крапивница затрагивает практически все сферы деятельности пациентов, такие как физическую, финансовую, духовную, психологическую, в том числе и социальную [63, 64].

Согласно рекомендациям диагностики и лечения аллергических заболеваний препаратами первой линии терапии хронической крапивницы являются антигистаминные препараты II поколения. Указанные медикаментозные средства назначаются на длительный срок. Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов II поколения обладают очевидными преимуществами перед первым поколением: высоким средством к H1 гистаминовым рецепторам, характеризуются продолжительным антигистаминным эффектом. АГ II не оказывают влияния на M-холинорецепторы и не обладают эффектом тахифилаксии. В то же время, некоторые препараты не оказывают ожидаемого эффекта, что создает картину неудовлетворенности и является причиной рецидива. Это в свою очередь снижает многие показатели, в том числе и качество жизни.

Наличие сопутствующих заболеваний при крапивнице у детей значительно ухудшают прогноз и течение болезни: на первом месте находится патология желудочно-кишечного тракта, где глистная инвазия занимает особое место. Наличие последней провоцирует целый каскад иммуно-патологических изменений как в ЖКТ, так и организме в целом. В доступной нами литературе имеются немного информации касательно лечения кишечных паразитов у детей с алергодерматозами.

Таким образом, проблема оптимизации базисной терапии К с учетом длительности заболевания, степени тяжести, а также наличия глистной инвазии остается актуальной.

Цель исследования:

Изучить особенности клиники крапивницы у детей с гельминтозами и разработка патогенетических схем лечения.

Задачи исследования:

- 1) Изучить частоту встречаемости крапивницы среди аллергодерматозов у детей в г. Ташкентской области.
- 2) Изучить клинику крапивницу у детей с гельминтозами.
- 3) Разработать этиопатогенетическое обоснованное лечение крапивницы у детей с гельминтозами.

Материалы и методы исследования: Сбор больных планируется проводить на базе клиники ТашПМИ, Ташкентского областного кожно-венерологического диспансера и детском Консультативном Диагностическом Центре г.Ташкент. В исследование будет включении 50 детей с крапивницей, преимущественно дети от 1 года до 18 лет. Планируется проведение клинических и лабораторных методов исследования анализ кала на гельминты.

Научная новизна. Были изучены особенности клинического течения острой и хронической крапивницы с гельминтами у детей различного возраста, разработаны рекомендации по лечению.

Практическая ценность. Разработанный метод терапии с противогельминтным препаратом «альбендазол» приводит к клиническому регрессу более короткие сроки и уменьшает число рецидивов.

Личный вклад автора. Магистр самостоятельно осуществляла сбор материала для исследования, с проведением последующего анализа и обобщения полученных результатов. Вклад автора заключается в участии во всех этапах исследования: от постановки цели и задач до обсуждения результатов в научных публикациях, конференциях, докладах и их внедрения в практику.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Дети с крапивницей, имеющие глистную инвазию отмечали частые рецидивы, несмотря на проводимые мероприятия, отмечали гастроинтестинальные признаки, более низкие показатели качества жизни

2. Разработан научно-обоснованный комбинированный метод лечения крапивницы с гельминтозами, который приводит к клиническому регрессу более короткие сроки, улучшает качество жизни.

Внедрение в практику. Результаты работы внедрены и используются в практической деятельности в дерматологическом отделении клиники ТашПМИ.

Апробация диссертации. Материалы диссертации были доложены на: кафедральном собрании кафедры кожных и венерических болезней ТашПМИ. (Ташкент, 2019)

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования», «Результатов собственных исследований», «Заключения», «выводов», «практических рекомендаций», «списка использованной литературы». Диссертационная работа изложена на 83 страницах компьютерного текста, содержит таблиц, диаграмм и 123 источника научной литературы.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Реформы и будущие перспективы здравоохранения Республики Узбекистан

Обеспечение здоровой и плодотворной жизни каждого гражданина при стабильном росте и духовном возрождении населения является неотъемлемым принципом внутренней политики в нашей многонациональной Республике.

С первых лет независимости в нашей стране проводилась целенаправленная работа по укреплению репродуктивного здоровья населения, воспитанию физически и духовно развитого молодого поколения. Наглядным примером тому являлась реализация постановления Первого Президента нашей страны "О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014-2018 годы".

За предыдущие годы все усилия были направлены на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта-сохранение и улучшение генофонда нации, повышение продолжительности и качества жизни населения.

В период независимости нашего государства в качестве своей важнейшей, приоритетной задачей было формирование здорового и гармонично развитого поколения, охрану семьи, материнства и детства.

Как известно, в нашем государстве вся первичная медицинская помощь для населения является бесплатной. К ним можно отнести оказываемую экстренную медицинскую и педиатрическую помощь, родовспоможение и услуги по лечению целого ряда социально значимых заболеваний - онкологических, инфекционных и других.

Сегодня в Республике функционируют более десятка специализированных научно-практических медицинских центров на базе

признанных школ по таким важным направлениям, кардиология и кардиохирургия, травматология и ортопедия, акушерство и гинекология, урология, эндокринология и другие, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологические медицинские услуги на современном оборудовании.

Совершенствование качества медицинских услуг стало одним из приоритетных направлений деятельности Президента Шавката Мирзиёева. С начала года глава государства провел две встречи с медиками, на которых обсуждались актуальные вопросы развития здравоохранения. Большое внимание их решению было уделено и на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2017 год, а также при посещении регионов для ознакомления с ходом созидательной работы. Здравоохранение в республике постоянно в центре внимания. Как результат, на сегодняшний день начались преобразования практически во всех сферах здравоохранения.

Президент Узбекистана своим указом от 7 февраля 2017 года утвердил Стратегию действий по пяти приоритетным направлениям развития страны в 2017-2021 годах.

Стратегия действий будет реализована в пять этапов, каждый из которых предусматривает утверждение отдельной ежегодной государственной программы по ее реализации в соответствии с объявляемым наименованием года (2017 год - Год диалога с народом и интересов человека).

I. Приоритетные направления совершенствования системы государственного и общественного строительства

II. Приоритетные направления обеспечения верховенства закона и дальнейшего реформирования судебно-правовой системы

III. Приоритетные направления развития и либерализации экономики

IV. Приоритетные направления развития социальной сферы

V. Приоритетные направления в сфере обеспечения безопасности, межнационального согласия и религиозной толерантности, а также осуществления взвешенной, взаимовыгодной и конструктивной внешней политики

Государственным органам и организациям, ответственным за реализацию мероприятий, предусмотренных Государственной программой 2017 года, поручено обратить особое внимание на «коренное совершенствование системы работы с обращениями физических и юридических лиц, внедрение новых эффективных механизмов и методов налаживания открытого диалога с населением, введение в практику системы отчетности должностных лиц перед населением, укрепление на этой основе доверия народа к государственной власти».

В результате коренного реформирования здравоохранения в Узбекистане была сформирована совершенно новая служба экстренной медицинской помощи. С созданием Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи с филиалами во всех регионах республики, оснащенного самым современным оборудованием, значительно расширился доступ населения к медицинской помощи и повысилось ее качество.

Указ Президента «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года открывает новый этап в развитии службы в Узбекистане. Он нацелен на формирование в стране современной высокотехнологичной и эффективной системы скорой медицинской помощи, всестороннее развитие научного, методологического и образовательного потенциала, широкое применение в системе современного медицинского оборудования, внедрение эффективных механизмов оперативного взаимодействия служб.

Медицинские учреждения продолжают оснащать самым современным оборудованием, особое внимание уделяют приобретению высокотехнологичного. В перечень учреждений, получающих в этом году оборудование, вошли городские, районные медицинские объединения и семейные поликлиники, республиканские специализированные научно-практические медицинские центры, центры государственного санитарно-эпидемиологического надзора, клиники при медицинских вузах, республиканские больницы.

Сегодня в лечебных учреждениях страны используются аппараты ультразвукового исследования, компьютерная томография, эндоскопия. С техникой нового поколения успешно работают невропатологи, кардиологи, хирурги, офтальмологи и другие специалисты.

1.2. Классификация крапивницы. Характеристика клинических форм заболевания

Согласно существующим определениям к крапивнице относят этиологически гетерогенное заболевание или синдром, где основным клиническим признаком является волдырь (лат.Urtica) [14, 31, 101]. Волдырь относится к первичным элементам кожной сыпи, представляет собой местный отек сосочкового слоя дермы, который возникает в результате вазодилатации и увеличения проницаемости сосудов.

Основными характеристиками волдыря является гиперемия и ограниченный отек кожи. Уртикарные высыпания сопровождаются интенсивным кожным зудом. Персистенция уртикарных элементов наблюдается на протяжении 10-12, но не более 24 часов, разрешение элементов происходит без вторичных изменений на кожных покровах [67]. У 50% больных крапивница сочетается с ангиоотечком (отеком Квинке), причиной появления которого является отек глубоких слоев дермы и подкожной клетчатки, а также подслизистого слоя [11, 31,].

По продолжительности течения заболевания выделяют острую и хроническую форму крапивницы. Если уртикарные элементы на коже у

пациента наблюдаются от нескольких часов до 6 недель, то крапивницу классифицируют как острую, если же кожный процесс продолжается более 6 недель, то крапивница является хронической [3, 31, 101.].

Как острая, так и крапивница в зависимости от выраженности основных клинических симптомов заболевания (количество уртикарных высыпаний и степень интенсивности кожного зуда) подразделяются на легкую, средней степени тяжести и тяжелую формы [3, 31, 100.]. В современных отечественных и зарубежных согласительных документах особое внимание уделяется, этиопатогенетической классификации крапивницы, так как она отражает многообразие механизмов формирования различных форм заболевания, указывает на значительное количество причинно-значимых факторов «виновных» в его индукции, что должно учитываться врачом при планировании индивидуальной программы лечения больного с крапивницей [14, 31]. Таким образом, выделяют следующие виды крапивниц:

1. иммунологическую крапивницу (аллергическую, аутоиммунную, комплемент зависимую);
2. физическую крапивницу (дермографическую, замедленную крапивницу от давления, вибрационную, тепловую контактную, холодovou контактную, солнечную, анафилаксию/ крапивницу вызванную физическим усилием);
3. особые формы крапивницы (аквагенную, контактную, холинергическую, адренергическую, крапивницу вызванную не IgE- опосредованной дегрануляцией тучных клеток, медикаментозную крапивницу с отличным от описанных ранее механизмами развития);
4. идиопатическую крапивницу (причинно-значимый фактор неизвестен) [50].

Необходимо также отметить, что по совместной инициативе ассоциаций EAACI, GA2LEN, EDF и WAO ряд заболеваний, рассматривающиеся ранее в качестве подтипов крапивницы, такие как

пигментная крапивница (кожный мастоцитоз), уртикарный васкулит, семейная холодовая крапивница и наследственный ангиоотек, с 2008 года определяются как самостоятельные нозологические формы кожных заболеваний [92,101]. Помимо этого, в отдельную группу выделены редкие формы К, такие как синдром Muckle-Wells: патология с аутосомно-доминантным типом наследования, включающая в себя крапивницу, нейросенсорную тугоухость, лихорадку, артрит и амилоидоз почек; синдром Schnitzler, клиническими проявлениями которого являются уртикарные высыпания в сочетании с лихорадкой, артралгиями; синдром Gleich, который характеризуется сочетанием крапивницы с эпизодическими ангиотеками, эозинофилией, Ig M - гаммапатией, а также Well синдром: гранулематозный дерматит с эозинофилией [31].

Согласно данным многочисленных авторов крапивница не является классическим аллергическим заболеванием и в подавляющем большинстве случаев (90-95%) не имеет аллергического механизма развития, где роль индуктора процесса принадлежала бы конкретному аллергену [11]. Так, по мнению Пампура А.Н. и Соловей Т.Н в подростковом возрасте чаще наблюдаются физические (дермографическая, холодовая, др.) и холинергическая формы крапивниц, а Greaves M.W. и Adkinson N. F. считают, что идиопатическая крапивница является наиболее распространенной формой среди взрослого населения [23].

Патогенез аллергической крапивницы в подавляющем большинстве случаев соответствует реакции гиперчувствительности I типа, при которой первичный контакт с аллергеном индуцирует гуморальный иммунный ответ с последующим синтезом специфического Ig E. При повторном попадании причинно-значимого аллергена в сенсibilизированный организм, антиген взаимодействует с фиксированными Ig E на тучных клетках, что приводит к высвобождению из них первичных медиаторов воспаления - гистамина, цитокинов и ферментов, а также продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (простагландинов, лейкотриенов и

др.) [51]. Выброс медиаторов обеспечивает патофизиологические изменения, приводящие к развитию клинической симптоматики заболевания. Так, гистамин, простагландины, брадикинин, триптаза совместно с фактором активации тромбоцитов, вызывая расширение сосудов и увеличивая сосудистую проницаемость, приводят к развитию уртикарных элементов. Помимо этого, гистамин вызывает раздражение сенсорных нервов, что клинически проявляется кожным зудом [12]. Следует отметить, что одна из ключевых ролей в патогенезе крапивницы принадлежит лейкотриенам - ЛТС₄, ЛТД₄ и ЛТЕ₄, которые образуются в ходе метаболизма арахидоновой кислоты под действием фермента 5-липоксигеназы и являются вторичными медиаторами, синтезируемыми *de novo*. Обсуждаемые медиаторы могут поддерживать и усиливать уртикарную реакцию у больных К за счет вазодилатации и повышения проницаемости сосудов [48.]. Немедленный тип аллергической реакции характерен для острой крапивницы, которая часто является проявлением перекрестной пищевой аллергии при поллинозе, а также возможна у больных с латексной, лекарственной и инсектной аллергией [83]. Иммунокомплексный тип реакций лежит в основе крапивницы, сопровождающей сывороточную болезнь и обусловлен взаимодействием IgG или Ig M антител с антигенами, фиксированными на базальной мембране эндотелия сосудов. Проницаемость сосудов увеличивается за счет как активации комплемента, так и высвобождения ряда медиаторов: гистамина, серотонина, ферментов, лейкотриенов из тучных клеток под воздействием на них анафилотоксинов (C3a-C5a). Анафилактический и иммунокомплексный тип крапивницы могут возникать одновременно [31]. Цитотоксический тип крапивницы возникает вследствие трансфузионных осложнений, где IgG- и IgM-антитела реагируют с изоантигенами на эритроцитах донора, инициируя активацию системы комплемента и продукцию биологически активных медиаторов, в особенности C3a и C5a анафилотоксинов [12]. Согласно данным литературы, при хронической

крапивнице у 75-80% пациентов этиологический фактор заболевания выявить не удастся [80, 85]. Однако, существует целый ряд триггеров, способных активировать тучные клетки без участия иммунных механизмов. Так, по мнению Shipley D., Ormerod A.D. одной из причин развития неаллергической крапивницы является прием лекарственных препаратов, способных вызвать спонтанную дегрануляцию тучных клеток (наркотические анальгетики, некоторые антибиотики, рентген контрастные вещества, витамины группы В, местные анестетики, оральные контрацептивы) [79]. Grattan C. E., Sanches-Borges M., Nettis E., Nami Palikhe провели ряд исследований, доказывающих, что прием препаратов, вмешивающихся в метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути (НПВС), и смещающие его в направлении липооксигеназного пути, вызывают образование избыточного количества лейкотриенов С₄, D₄, E₄, являющихся одними из ведущих воспалительных медиаторов, играющими существенную роль в патогенезе крапивницы [51]. Помимо выше указанных групп лекарственных средств, следует выделить препараты, относящиеся к ингибиторам АПФ, которые способствуют накоплению брадикинина, повышающего сосудистую проницаемость, что способствует образованию отека. Известно, что частота развития ангиоотека при использовании пациентами медикаментозных средств данной группы составляет 0,1- 0,5% [31, 95]. Кроме того, употребление в пищу продуктов, содержащих гистамин, таких как копченности, сыр, шоколад, вино, орехи и др. способствует появлению уртикарий. Ряд продуктов питания, содержащих салицилаты (томаты, картофель, перец, горчица, маргарин, яблоки, персики, цитрусовые и др.), тартразин (масло, сыр, колбасы, торты, карамель и др.) и пищевые добавки (азокрасители (E102- 124), консерванты бензоаты (E210-219) также могут вызвать появление клинических симптомов крапивницы [31, 54, 122]. Особый интерес исследователей вызывает проблема, касающаяся изучения роли инфекционных агентов в патогенезе крапивницы. Так, по результатам

проведенных работ группой ученых под руководством I. Ertman, выявлено, что вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей явились причиной развития острой крапивницы у 47% больных [83]. Помимо этого, триггером обострений крапивницы могут быть и другие инфекционные агенты: вирусы (гепатит А, В и С, Эпштайн-Барра и др.), бактерии (стрептококки, кишечная палочка, нейсерии, микоплазмы и др.), грибы, паразиты (лямблии, гельминты и др.) [77, 81, 94]. Достаточное количество современных исследований указывает на взаимосвязь крапивницы с гастроэнтерологическими заболеваниями, вызванными *Helicobacter pylori* [114]. Показано, что в развитии некоторых форм крапивницы имеют значение и генетические факторы [1]. Форма крапивницы, при которой внешние физические факторы, такие как холод, тепло, свет, давление, вибрация, солнечный свет, вода, вызывают появление волдырей, называется физической [23]. Необходимо отметить, что в отличие от других форм крапивницы для физической в настоящий момент не существует критериев оценки активности процесса, и, следовательно, невозможно определить степень тяжести заболевания [87].

Одной из самых распространенных форм физической крапивницы является дермографическая, которая обнаруживается у 2-5% населения [1]. Характерной особенностью данного заболевания, являются уртикарии линейной формы, появляющиеся у пациентов через 1-5 минут в ответ на штриховое раздражение кожных покровов [23]. Если появление волдырей при расчесывании кожи не сопровождается кожным зудом, то такого рода уртикарный дермографизм некоторыми авторами трактуется как «ложная» крапивница [60]. Следует отметить, что механизм возникновения уртикарий при дермографической крапивнице до конца не изучен. Однако, предполагается, что главной причиной появления уртикарий является избыточный выброс ацетилхолина и нарушение проницаемости стенки кровеносных сосудов дермы. В то же время, уртикарный дермографизм встречается часто у больных с идиопатической формой крапивницы, а

также у пациентов, которые принимают различные лекарственные препараты. Следовательно, не исключено, что в патогенезе дермографической крапивницы участвует гистамин и другие медиаторы, которые попадают в кровь при дегрануляции активированной тучной клетки под воздействием триггера или аллергена [94]. Крапивница, возникающая при воздействии холода, называется холодовой [16, 31]. Ее распространенность среди других форм физических крапивниц составляет 1-7% [1]. В зависимости от генетической предрасположенности существуют приобретенные и семейные формы холодовых крапивниц [23]. Выделяют также первичные (идиопатические) и вторичные формы заболевания, немедленные и отсроченные, локализованные и системные варианты. Патогенез холодовой крапивницы до конца не изучен. Предполагается, что в ее развитии принимают участие аутоантитела IgG- или IgM-криоглобулины, которые могут фиксировать комплемент и индуцировать продукцию анафилатоксинов, тем самым вызывать дегрануляцию тучных клеток [46, 86]. Другим видом физической крапивницы является замедленная крапивница от давления, при которой наблюдается отсроченный местный отек тканей, возникающий через 6-12 часов после локального воздействия давления на кожу [76]. Распространенность данной формы крапивницы среди других форм составляет не более 2% [103, 110].

Так как патогенез холинергической крапивницы связан с общим повышением температуры тела, а не воздействием конкретного внешнего фактора, данную патологию согласно современной классификации относят к индуцибельной, а не физической крапивнице [86]. Клинически холинергическая крапивница характеризуется развитием мелкоточечных уртикарных элементов, окруженных гиперемией, и чаще наблюдается у подростков мужского пола [1, 11]. Симптомы болезни провоцирует повышение температуры тела вследствие различных факторов: физических нагрузок, психо-эмоционального напряжения, контакта с горячей водой,

употребления горячей и острой пищи [1]. Заболевание сопровождается интенсивным зудом, иногда сочетается с ангиоотеком и связано с избыточным высвобождением ацетилхолина[22].

Другие формы физической и индуцибельной крапивницы, такие как тепловая, вибрационная, солнечная, аквагенная встречаются существенно реже, а патогенез их до конца не изучен [73, 121].

В случаях если причину появления крапивницы определить не удастся, такую форму считают идиопатической [10, 84]. Многочисленные исследования показали, что среди пациентов, страдающих спонтанной крапивницей, иногда удается выявить аутоиммунную форму, при которой активацию тучных клеток вызывают функциональные антитела к высокоаффинным Ig E - рецепторам или к Ig E - антителам, связанным с рецептором [5, 72, 82]. Аутоиммунная крапивница, подтверждается положительной волдырной реакцией при проведении внутрикожной пробы с аутосывороткой больного, а также дегрануляцией базофилов здоровых доноров под действием сыворотки крови больного [49, 56, 65, 99]. Кроме того, высказываются предположения о роли аутоиммунного тиреоидита в развитии данной формы крапивницы [98].

Таким образом, высокая распространенность крапивницы, разнообразие форм заболевания, наличие патологии преимущественно у больных трудоспособного возраста, частая неэффективность диагностических мероприятий обуславливают актуальность проблемы и требуют дальнейшего изучения данной патологии.

1.3. Гельминтозная теория

Актуальной проблемой современной медицины является отчетливо выраженная в последние годы тенденция к росту числа больных дерматозами и более тяжелому течению заболеваний у детей и взрослых [1, 2]. Формирование патологических изменений в коже представляет собой сложный процесс, зависящий от функционального состояния многих систем организма, в том числе органов желудочно-кишечного тракта [3, 4].

Показано участие в поддержании хронических заболеваний органов пищеварения глистно-протозойных инвазий, способствующих развитию девиаций в иммунной системе хозяина, в том числе гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа [5, 6].

Гельминтозы занимают важное место среди опасных заболеваний [7] и не смотря на общие усилия имеет тенденцию к дальнейшему увеличению [8]. Кроме того, в последние годы в нашей стране регистрируются «новые и возвращающиеся» социально опасные гельминтозы и протозоозы, заражение которыми происходит из-за контаминации их возбудителями среды обитания человека. Данную ситуацию поддерживают изменившиеся социально-экономические условия: усилившаяся миграция населения, активный туризм по всему миру, развивающиеся международные торговые отношения и т. д. [9, 10]. Ухудшение качества среды обитания, изменение характера питания, доступность для населения химиотерапевтических препаратов с иммунодепрессивным действием привело к распространению вторичных иммунодефицитных состояний и, как следствие, изменению биологических ритмов жизнедеятельности гельминтов и некоторых комменсальных членов протозойной фауны кишечника [11].

Blastocystishominis (бластоцисты) - широко распространенное, условно-патогенное, относящееся к амебам простейшее, со сложным, малоизученным циклом развития. У больных с хроническим бластоцистозом *B. hominis* вызывает образование специфических антител, однако изоляты бластоцист обладают различной вирулентностью, что позволяет предположить их неодинаковую значимость в течении патологического процесса в кишечнике [12-14].

Enterobiusvermicularis (острицы) - эволюционно прогрессивный вид геогельминтов, с укороченным жизненным циклом, который обуславливает успешную циркуляцию гельминта и широкое распространение в популяции людей. Путь заражения пероральный:

важнейшую роль в передаче инвазии играют загрязненные яйцами *E. vermicularis* пальцы рук.

Opisthorchis felinus (описторхи) - биогельминт, заражение которым происходит при употреблении в пищу недостаточно обработанной речной рыбы семейства карповых. Несмотря на сложный, со сменой промежуточного и дополнительного хозяев жизненный цикл, описторхоз широко распространен на территории нашей страны, а в некоторых регионах по распространенности вышел на первое место среди биогельминтозов [8, 9].

Существуют исследования, свидетельствующие о патогенетической значимости паразитарных инфекций в отягощении и хронизации течения дерматозов [2, 4, 15]. В современной ситуации паразитологическое обследование больных с хроническими дерматозами приобретает особое значение.

Значимости в развитии крапивницы у детей и взрослых посвящены работы таких ученых как А.Ш. Ваисов, Х.К. Шадиев, М.И. Абдуллаев, которые указали на патогенетическую роль в развитии дерматозов.

В связи с этим изучение видового состава паразитофауны кишечника у больных различными формами Крапивницы в условиях современной эпидемиологической ситуации позволит провести объективную оценку и провести патогенетически обоснованную терапию.

1.4. Основные принципы лечения крапивницы

Согласно современным согласительным документам комплексное лечение крапивницы включает в себя элиминационные мероприятия, лечение сопутствующих заболеваний, назначение медикаментозных средств, а также образовательные программы для пациентов [31, 102]. Назначение элиминационной диеты предусматривает исключение из рациона пациента «виновного» аллергена, а также продуктов - гистаминолибераторов, к которым относят пищевые добавки, продукты,

содержащие натуральные салицилаты и тартразин, алкоголь [31, 54]. Помимо этого, играет роль и кулинарная обработка пищи: предпочтительными считаются отварные или тушеные продукты. Не рекомендуется использовать пряности (горчицу, перец, уксус, хрен, редьку, чеснок). Строгую гипоаллергенную диету назначают на срок не менее 3 недель. При ее соблюдении в случае аллергической реакции на пищевые продукты улучшение состояния наступает в течение 24-48 часов, а если реакция псевдоаллергическая, то через 2-4 недели, спонтанная ремиссия у 50% больных наступает в течение 3-6 месяцев. В фазу ремиссии заболевания пациентам разрешается расширять диету введением нового продукта каждые 3 дня, и, таким образом, постепенно вернуться к первоначальному рациону питания [10].

Наряду с элиминационной диетой необходимо проанализировать медикаментозную терапию сопутствующей патологии. При крапивнице, вызванной приемом лекарственных средств, отменяется как препарат, вызвавший появление кожной реакции, так и комбинированные препараты, в состав которых он входит. При лечении пациентов учитываются возможные перекрестные реакции с лекарственными средствами, имеющими общие антигенные детерминанты. Кроме того, больному с крапивницей целесообразно ограничить прием лекарственных препаратов - гистаминолибераторов [31, 102].

В случае физической крапивницы пациенту рекомендуют избегать того физического фактора, который способен вызвать ухудшение состояния больного. Например, при холодовой крапивнице - не контактировать с холодным воздухом и не употреблять в пищу охлажденные продукты питания, при холинергической крапивнице избегать интенсивных физических упражнений и стрессовых ситуаций, при крапивнице от давления не носить узкую одежду, пояса и не заниматься тяжелым физическим трудом и т.д. [31]. Обязательной составляющей комплексной терапии крапивницы является лечение

сопутствующей патологии, в том числе и заболеваний пищеварительного тракта: хронического гастродуоденита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, хронического холецистита, лямблиоза и других паразитарных и гельминтозных инфекций. Необходимо помнить, что после эрадикации инфекции требуется не менее 8-12 недель для оценки клинического эффекта проведенных лечебных мероприятий [10, 11,31]. Таким образом, элиминационные мероприятия наряду с лечением сопутствующей патологии направлены на устранение возможных причин возникновения крапивницы. Антигистаминные препараты являются единственной патогенетически обоснованной группой медикаментозных средств, рекомендованной для лечения больных крапивницей [10, 11, 19, 102, 123]. Блокаторы H1 гистаминовых рецепторов широко используются для лечения различных аллергических заболеваний с 1945 года. Первый антигистаминный препарат, который нашел свое практическое применение в фармакологии, был синтезирован Рон-Пуленком (Rone-Poulenc) в 1942 году и получил название Antergant (фенбензамин) [116]. В 50-е годы XX века были произведены такие медикаментозные средства как димедрол, клемастин, хлорпирамин, гидроксизин. [111]. Современная классификация подразделяет все антигистаминные препараты на два поколения [37, 38, 40]. При этом препараты I поколения имеют целый ряд недостатков, которые ограничивают возможность их применения при хронической крапивнице. Так, блокаторы гистаминовых рецепторов I поколения характеризуются неполным связыванием с H1-гистаминовыми рецепторами, кратковременным терапевтическим эффектом и относительно быстрым развитием к ним тахифилаксии [52]. Помимо этого, АГП I поколения липофильны, проникают через гематоэнцефалический барьер, оказывают выраженный седативный эффект и негативно влияют на когнитивные функции пациентов [108, 109]. В 2007 году Barbier и Bradbury опубликовали материал, в котором подробно изложил информацию о

негативном влиянии антигистаминных средств на цикл сна - бодрствования пациента, и доказали неэффективность применения данной группы препаратов в качестве снотворного [66].

Антихолинергическое свойство антигистаминных препаратов, описанное Watt в 1972 году, используется в современных препаратах в качестве антиэметиков [116]. В то же время, одним из достоинств классических H₁-блокаторов является наличие лекарственных форм для парентерального введения, что позволяет их использовать в качестве препарата в неотложной помощи, в том числе при острой крапивнице [15,20]. Современные документы, регламентирующие стандарты лечения крапивницы в качестве базисной терапии первой линии рекомендуют назначать блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов II поколения обладающие преимуществами, к которым можно отнести более высокое сродство к H₁-рецепторам гистамина, быстрое начало и более высокую продолжительность действия - до 24 часов [11, 31, 102]. Антигистаминные препараты II поколения обладают высокой селективностью по отношению к гистаминовым рецепторам и не влияют на другие рецепторы - холинергические и мускариновые, также у них отсутствует эффект тахифилаксии [33, 52]. Кроме того, антигистаминные препараты II поколения практически не оказывают влияния на центральную нервную систему, и как следствие при их применении наблюдается отсутствие седативного эффекта и минимальное воздействие на когнитивную сферу пациентов, что крайне важно особенно в детском возрасте [24, 30, 42, 43, 93]. Первый антигистаминный препарат II-поколения терфенадин был зарегистрирован в США в 1981 году [111]. Вскоре на фармацевтическом рынке появились другие препараты этой группы - лоратадин и цетиризин. Большинство препаратов II поколения метаболизируются в организме в активные вещества, которые и проявляют антигистаминное действие, т.е. представляют собой пролекарства. Исключение составляет цетиризин, являющийся конечным фармакологически активным метаболитом препарата I поколения -

гидроксизина [25, 37].

Однако, в 1986 году в медицинской литературе появилась информация о кардиотоксичности терфенадина и астемизола, которую связывали с удлинением интервала Q-T вследствие блокирования ионных калиевых каналов, контролирующих реполяризацию мембран миокарда при применении лекарственных средств в комбинации с макролидами, противогрибковыми препаратами и некоторыми другими лекарствами и пищевыми компонентами [77]. Нежелательные побочные действия терфенадина и астемизола явились стимулом для создания новых лекарственных средств на базе фармакологически активных метаболитов уже существующих антигистаминных препаратов. Так в 1993 году в США был зарегистрирован фексофенадин - активный метаболит терфенадина, лишенный нежелательных свойств своего предшественника, но обладающий всеми преимуществами препарата II поколения [42, 111]. В последующем усовершенствован и лоратадин, благодаря созданию препарата на основе его фармакологически активного метаболита дезлоратадина, который имеет более высокое сродство к H₁ рецепторам и может быть использован в меньшей терапевтической дозе [9, 27, 28, 89]. А в 2001 году был получен левовращающий оптический изомер цетиризина - левоцетиризин [8, 39].

Несмотря на то, что блокаторы H₁- гистаминовых рецепторов являются препаратами первой линии терапии крапивницы, их эффективность наблюдается только у 45-77% больных [7, 97]. В последнее время ведутся исследования, оценивающие эффективность лечения К удвоенными и даже четырёхкратно увеличенными дозами блокаторов гистаминовых рецепторов II поколения [57]. Так, исследования И. В. Данилычевой и Н.И. Ильиной доказали эффективность и безопасность лечения крапивницы эбастином в удвоенной дозировке - 20 мг в сутки [41]. С 2009 года увеличение стандартной терапевтической дозы антигистаминных средств II поколения в 2-4 раза для лечения крапивницы

рекомендовано стандартами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [102].

В то же время, согласительными документами, принятыми в РФ, в случае неэффективности лечения К антигистаминными препаратами II поколения в течение 2-4-х недель, больному необходимо назначить препараты альтернативной линии терапии [31].

Одним из вариантов лечения является комбинация блокаторов H₁ - и H₂ - гистаминовых рецепторов. Известно, что около 15% гистаминовых рецепторов кожи относятся к H₂ типу, что обосновывает возможность комбинированной терапии больных с К и включения в комплекс терапевтических мероприятий блокаторов H₂ - гистаминовых рецепторов [11].

R.D. Mann, G.L. Pearce, N. Dunn рекомендуют использовать неседативные антигистаминные препараты второго поколения в комбинации с седативными, последние из которых назначаются в вечернее время или в дни, не связанные с трудовой деятельностью пациента [116].

В случае, если у пациента диагностирована аутоиммунная форма К или заболевание имеет тяжелое течение, которое не контролируется приемом антигистаминных средств, то больному дополнительно назначают системные глюкокортикостероиды per os [31]. Следует отметить, что стандартной схемы назначения ГКС не существует, однако большинство авторов рекомендует использовать преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела до полного исчезновения симптомов заболевания с последующей отменой препарата по интермиттирующей схеме [102]. Другим альтернативным методом лечения К является сочетанное назначение антигистаминных препаратов II поколения с антилейкотриеновыми лекарственными средствами [102].

Обоснованность применения антилейкотриеновых препаратов у больных крапивницей связана с селективной блокадой ими лейкотриеновых рецепторов LTC₄, LTD₄ и LTE₄ [53]. В настоящее время

известны две группы антилейкотриеновых препаратов: зафирлукаст (аколат) и монтелукаст (сингуляр) [48]. По результатам исследования S. Sanada, T. Tanaka и Y. Kameyoshi, основанного на принципах доказательной медицины, выявлено, что у 12 из 25 пациентов с К терапия монтелукастом в комбинации с антигистаминными препаратами была эффективна [97]. Аналогичные результаты были получены Z. Erbagci [115]. В исследовании, проведенном группой ученых под руководством E. Nettis, установлена эффективность комбинированной терапии дезлоратадином с монтелукастом у 87,7% пациентов к концу шестой недели лечения [96]. Однако, по данным A. Reimers и соавторов результаты оценки эффективности применения зафирлукаста у пациентов с К были сопоставимы с плацебо [104]. Кроме того, целым рядом исследований показано, что наиболее значимый терапевтический эффект при назначении подобной комбинации препаратов наблюдается у пациентов, страдающих хронической крапивницей в сочетании с бронхиальной астмой и/или непереносимостью НПВС [53, 61, 110]. Лекарственные препараты третьей линии терапии, используются для лечения К существенно реже, т.к. исследования, оценивающие их эффективность, имеют низкий уровень доказательности [31, 55, 70, 102]. Так, с 80-х годов XX столетия за рубежом, если К является психосоматическим заболеванием и сочетается с депрессивными расстройствами, пациенту рекомендуется комбинированная терапия, состоящая из антигистаминных препаратов II поколения и антидепрессанта – Дохерине в дозе 25-75мг/сут, обладающего комбинированным блокирующим действием на H1, H2 гистаминовые и мускариновые рецепторы, чем и объясняется его клиническая эффективность в терапии К [152]. Для лечения аутоиммунной крапивницы, в том числе в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями рекомендуется использовать цитостатики: циклоспорин А, сульфасалазин, метотрексат и др. [58, 79]. Так, в исследовании, проведенном K. Hartmann, N. Hani, R. Hinrichs,

назначенная терапия сульфасалазином была эффективна у пациента с крапивницей замедленной от давления, а Mc Girt, K. Vasagar, L. M. Gober отметили положительный результат лечения данным препаратом больного идиопатической К тяжелого течения [111]. В рандомизированном двойном-слепом, плацебо- контролируемом исследовании G. A. Vena, N. Cassano, D. Colommo был получен положительный результат лечения К, не контролируемой антигистаминными препаратами и системными глюкокортикостероидами, циклоспорином А, а E. Vulbul Baskan, S. Tunalı, T. Turker во время обследования и лечения 20 пациентов с хронической крапивницей, определили, что по сравнению с коротким курсом лечения, пролонгированная терапия данным препаратом более эффективна [90]. Ряд ученых наблюдали положительный эффект от применения ингибиторов кальцийневрина в качестве базисной терапии К [107, 119]. Так, в исследовании, проведенном A. Kessel, E. Vamberger и E. Toubi, 19 пациентов К получали от 0,05 до 0,2 мг/кг такролимуса в течение 12 недель, положительный эффект наблюдался у 70% больных [111]. Новым направлением в лечении идиопатической крапивницы является применение Омализумаба, который представляет собой Ig G1 антитела, с определяющими комплементарными участками, связывающими Ig E, и таким образом, предотвращающий его взаимодействие с высокоафинным FcεRI рецептором [69]. Помимо этого, данные антитела, блокируя FcRI рецепторы на поверхности тучных клеток, препятствуют связыванию с ними не только Ig E, но и ауто-Ig G антителами, образующиеся в крови у 45% больных аутоиммунной формой К, имеющими к ним высокое сродство [51]. M. Metz, P. Bergman, T. Zuberbier описывают положительный эффект терапии антителами к Ig E у пациента с холинергической крапивницей, а J. A. Воусе у пациента с холодовой крапивницей и крапивницей/анафилаксией физического усилия [75].

Микофенолата мофетил (Mycophenolate mofetil), используемый для профилактики реакции отторжения и лечение отторжения аллогенного

почечного трансплантата, последние 7 лет проходит клинические испытания в качестве медикаментозного средства, назначаемого пациентам с идиопатической К, у которых антигистаминная терапия в комбинации с ГКС не дала положительных результатов [80]. Согласно исследованиям E. Shaḥar, R. Bergman, E. K. G. Moder, из 9 больных у половины лечение крапивницы данным препаратом было эффективным, что говорит о возможном включении его в стандарт лечения крапивницы в дальнейшем[48]. При тяжелом течении хронической аутоиммунной крапивницы S. Nakaji, X. Jiang рекомендуют проводить пациентам плазмаферез [44].

Фототерапия уменьшает количество тучных клеток в верхних слоях дермы, поэтому она может быть рекомендована в качестве дополнительного метода лечения больных К [116].

Поиск новых методов лечения К продолжается, проводятся исследования оценивающие эффективности лечения К аутогемотерапией, внутривенными иммуноглобулинами, дапсоном и другими медикаментозными средствами [59, 60, 112].

Таким образом, современный подход к лечению крапивницы предусматривает целый комплекс терапевтических мероприятий, включающий элиминацию этиологических и триггерных факторов, провоцирующих заболевание, лечение сопутствующей патологии, а также проведение фармакотерапии, где в первую очередь применяются антигистаминные препараты II-поколения. Помимо этого, при лечении крапивницы блокаторы H1 гистаминовых рецепторов часто комбинируют с альтернативными медикаментозными средствами, эффективность которых до конца не изучена. Большинство препаратов второй и третьей линии базисной терапии обладают выраженными побочными действиями, что ограничивает их длительное использование. В связи с этим, проблема эффективности лечения крапивницы антигистаминными препаратами II поколения остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе дерматологического отделения клиники ташкентского Педиатрического Медицинского института Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (заведующий – доцент Мукаррамов М.А.) и городского Медицинского Детского Консультативно-Диагностического Центра с 2016 по 2018 года. Общее количество зарегистрированных детей с различными формами аллергодерматозов (экземы, токсикодермии, контактный дерматит, аллергический дерматит, атопический и т.д.) было 2613 среди которых с диагнозом Крапивница был выставлен у 118 что составило 4,51%. При наблюдении мы обнаружили, что чаще крапивница регистрировалась весной-летом, среди основных причин отмечалась пищевая аллергия. Из данного количества детей с К нами были отобраны и обследованы 50 пациентов, страдающих крапивницей, в возрасте от 1 до 18 лет, 24 мальчика и 26 девочек.

Обследование больных К проводилось согласно стандартам диагностики аллергических заболеваний и включало общеклинические методы исследования и специфическое аллергологическое обследование в условиях аллергологического кабинета [3, 13, 31]. После установления диагноза, пациенту назначался цетиризин. Эффективность базисной терапии оценивалась с помощью индивидуального дневника пациента, в котором были отражены основные клинические признаки заболевания и их динамика на фоне приема блокаторов H1 гистаминовых рецепторов второго поколения. Кроме того, осуществлялся осмотр больного на 3, 7 и 14 дни от начала терапии. Отдельным этапом исследования явилась оценка противоглистной терапии пациентов с крапивницей на фоне базисной терапии АГП II.

2.1. Программа общеклинического, лабораторного и инструментального обследования больных крапивницей

Обследование пациентов проводилось в условиях поликлиники и стационара. Во время первичной консультации проводился сбор и анализ анамнестических данных, объективный осмотр, изучались данные направительной документации, амбулаторных карт наблюдения по месту жительства.

Для характеристики степени тяжести крапивницы использовалась классификация, основанная на балльной оценке основных клинических симптомов заболевания (количества уртикарных элементов, интенсивности кожного зуда).

Следует отметить, что современные диагностические стандарты диагностики крапивницы предусматривают проведение значительного объема исследований с применением лабораторных и инструментальных методов. Так, лабораторное обследование включало исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общего анализа мочи, биохимического анализа крови - IgE. Из инструментальных методов исследования обязательным являлись назначение ультразвукового исследования органов брюшной полости. В случае выявления сопутствующей патологии, больной направлялся на консультацию к смежным специалистам (гастроэнтерологу, эндокринологу, гинекологу, оториноларингологу, ревматологу и др.), которые в свою очередь для уточнения диагноза назначали необходимые дополнительные исследования, соответствующие выявляемой патологии (определение наличия паразитов и гельминтов).

Копрологические исследования для определения паразитов, простейших и гельминтов, проводились унифицированными методами согласно [Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. Москва, «Медицина», 1987, 368с.]

Так, для определения вегетативных форм простейших готовили нативный мазок каловых образцов в изотоническом растворе натрия хлорида. Простейшие выявляли посредством микроскопии, сначала при увеличении 10x20, а затем при 20x40, по характерной подвижности и морфологии. Определение цист простейших проводили двумя методами: (1) путем суспендирования калового образца (на кончике деревянной палочки) в растворе Люголя (3% йодид калия, 1,5% йод); (2) путем формалинового концентрирования цист простейших при обработке образца кала обогащающим раствором (4% формалин, 0,85% натрия хлорид) с последующим добавлением хлороформ-эфирной смеси (1:1). Суспензию центрифугировали 3 мин. при 1500 об/мин, при этом на границе раздела образуется интерфаза, которая аккуратно отбирается деревянной палочкой на предметное стекло, добавляют каплю раствора Люголя и анализируют препарат под микроскопом (увеличение 10x40 и 10x90). Каждый образец анализировался в 2-3х повторях.

Гельминтологическое исследование выполняли методом флотационного концентрирования яиц гельминтов с последующей окраской по Като. С этой целью использовали 1% раствор детергента (флотация по Красильникову), в который вносили образец кала (10 г образца кала на 100 мл раствора), эмульгировали образец в течение 40-55 минут, а затем суспензию переносили на «колонку» - одноразовую удлиненную коническую пробирку и оставляли на 15-25 минут. Осаждали яйца гельминтов с помощью центрифугирования. Полученный осадок ресуспендировали в 40% растворе глицерола, переносили на предметное стекло в 2-3х повторных репликах и окрашивали с помощью слайда по Като (целлюлозные покровные пластины 20x40 мм, насыщенные смесью по Като: 0,017% малахитовый зеленый, 40% глицерол и 3% фенол) в течение 3-5 минут. Полученный препарат микроскопировали с фото- или видео-регистрацией на микроскопе NLCD- 307B - с монитором на базе Android OS "Ningbo Optics" .

В случае, если образца пациента было в недостаточно малом количестве, паразиты выявляли в нативных мазках в растворе Люголя и в толстых мазках с окраской по Като в течении 5-10 минут. При необходимости тщательного выявления цестод (анализе более 10 полей зрения) мазок контрастировали раствором 1% ацетазокармина в уксунной кислоте [Селиванов Е.В. Красители в биологии и медицине: Справочник.- Барнаул: Азбука, 2003.- 40с.], который эффективно разлагает фон и способствует более быстрому и качественному выявлению яиц цестод.

Статистическая обработка выполнялись на персональном компьютере PIV/ 3200MHz/ в операционной системе Windows с помощью программного пакета Microsoft Excel 2007, включая использование встроенных функций статистической обработки. Достоверность различий между группами и изучаемыми критериями проводили с использованием коэффициента Стьюдента.

2.2. Методы аллергологического обследования

Во время исследования анализировались данные аллергологического анамнеза пациента, в условиях аллергологического. При подозрении на наличие физической формы крапивницы проводились холодовая аппликационная проба, определение наличия уртикарного дермографизма, проба с физической нагрузкой при подозрении на наличие холинергической формы крапивницы. Кроме того, в алгоритм специфического аллергологического обследования включено исследование уровня общего IgE в сыворотке крови.

Аллергологический анамнез. Сбор аллергологического анамнеза проводился по общепринятой схеме [3, 13]. Он включал сведения о начале и характере течения заболевания, его длительности, взаимосвязи обострения и контакта с причинно-значимыми аллергенами, сезонности заболевания. Уточнялось наличие других сопутствующих аллергических заболеваний, наследственность, непереносимость пищевых продуктов и

лекарственных препаратов, бытовые условия и профессиональная деятельность пациента. Тщательно анализировалась эффективность ранее проводимой терапии, включая данные медицинской документации.

2.3. Тесты, проводимые при физической форме крапивницы

При подозрении у пациента на наличие физической форме крапивницы использовались стандартизированные провокационные тесты [49].

Так, в случае механического раздражения крапивницы производилось штриховое раздражение кожи предплечья или спины тупым предметом. В случае положительной реакции в местах воздействия через 5-10 минут определялись уртикарные элементы линейной формы [31].

Для диагностики контактной холодовой крапивницы использовался аппликационный тест, во время которого кубик льда прикладывался на внутреннюю поверхность предплечья на 10 минут. Проба оценивалась через 10 минут после проведенной аппликации и считалась положительной при появлении на месте воздействия гиперемии и волдыря [14, 31].

Тесты с физической нагрузкой, такие как интенсивная ходьба до 30 мин или бег на месте в течение 5-15 мин, осуществлялись в целях диагностики холинергической крапивницы и являлись положительными, если по окончании проведения пробы на коже больного обнаруживались мелкие уртикарные элементы диаметром 2-3 мм, окруженные гиперемизированным венчиком [31].

2.4. Лабораторные тесты: исследование общего IgE.

Лабораторные методы аллергологического обследования включали в себя определение уровней общего IgE в сыворотке крови, которые осуществлялись с помощью набора IgE - ИФА (ЗАО «ДИА плюс», Москва), методом иммуноферментного анализа. Таким образом,

использованная нами диагностическая программа, для установления диагноза включала в себя полный объем общеклинических и аллергологических методов обследования.

После установления диагноза крапивницы, больным в качестве базисной терапии назначался цетиризин I. Было сформировано 2 групп, в каждой из которых находились больные K, принимающие цетиризин – 1 группа и 2 группа цетиризин+альбендазол. Так, I-ю группу (20 человек) составили больные, получавшие цетиризин в дозировке 5-10 мг в сутки, II группа, состояла из 30 человек, которая принимала цетиризин и индивидуально разработанную схему противоглистного лечения.

Следует отметить, что пациентов распределяли на группы методом на основании анализов. Длительность назначаемой медикаментозной терапии составляла 1-1,5мес.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007», SPSS, Biostat. Обработка результатов исследования осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики. В случае если распределение признака считалось равномерным, для анализа использовался параметрический критерий (Т-критерий Стьюдента). При характере распределения результатов отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики: внутри групп с помощью критерия Вилкоксона, а между группами, получающими лечение и группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ производился ранговым методом Спирмена [34].

Выводы

Для К с паразитарной этиологией характерно сочетание аллергического, гастроинтестинального и нейровегетативного синдромов.

Особенностью К с паразитарной инфекцией является торпидность течения, склонность к рецидивам и резистентность к противоаллергической терапии, особенно к ГКС.

Наличие эозинофилии в анализе периферической крови и повышение уровня общего IgE у людей, не страдавших ранее аллергией, может свидетельствовать о паразитарной инвазии.

У больных с К в анамнезе паразитоз следует рассматривать и как триггерный фактор, ведущий к обострению заболевания, и как совокупность эндоаллергенов, способных дополнительно сенсibilизировать организм.

Своевременная диагностика и этиотропная терапия паразитоза во многих случаях приводит к устранению симптомов аллергии.

ГЛАВА 3

3.1. Анализ результатов общеклинического обследования больных крапивницей

На основании проведенных диагностических мероприятий, включавших в себя общеклиническое и специфическое аллергологическое обследования нами были обследованы 50 детей с крапивницей, было установлено, что наиболее распространенной формой К являлась, острая К которая наблюдалась у 48% (мальчики 22% девочки 26%) больных. В то же время, хроническая крапивница была диагностирована у 42% (мальчики 20% девочки 22%) пациентов, отёк Квинке встречалась у 10% больных (мальчики 6% девочки 4%)

42% пациентов отмечали наличие основных симптомов крапивницы более одного года. У 22,2% больных срок рецидивов симптоматики составил от 6 месяцев до 1 года.

Таким образом, у 42% пациентов симптомы К были длительными. Следует отметить, что каждый третий пациент с К находился в возрасте от 6 до 15 лет.

Таблица 3.1

Распределение больных по степени тяжести заболевания и полу

Характер заболевания	пол			
	мальчики		девочки	
	п	%	п	%
Острая крапивница	11	22	13	26
Хроническая крапивница	10	20	11	22
Отек Квинке	3	6	2	4
Всего	24	48	26	52

Во всех возрастных группах, гендерных различий практически не отмечались, равно как при тяжелой и средней степени тяжести .

Таблица 3.2

Распределение пациентов по форме крапивницы и полу

Форма крапивницы	Количество больных N=50	
	n	%
Пищевая	30	60
Лекарственная	12	25
Холодовая	5	10
Эмоциональная	3	6

Таким образом, на основании проведенного обследования было выявлено, что наиболее распространенной формой К являлась идиопатическая. Аллергическая К наблюдалась только в 2% случаев. Необходимо также отметить, что у больных преобладала острая крапивница. Кроме того, 42% пациентов страдало К более 6 месяцев.

3.2. Анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования пациентов с хронической и острой крапивницей.

Исследование общего анализа крови было проведено у 50 больных К. При этом следует отметить, что у подавляющего большинства пациентов К изменений в клиническом анализе крови выявлено не было. В то же время, у 19 пациента (38%) была выявлена эозинофилия, что могло указывать на аллергический генез К, но известно, что другой наиболее распространенной причиной эозинофилии являются и гельминтозы [3,31].

В связи с этим, для исключения наличия паразитарной инвазии у 50 больных К проводилась копрология. По результатам копрологии пациенты у которых были обнаружены гельминты были выделены отдельно.

Исследование общего анализа мочи также входит в стандарт диагностики К, которое было проведено у 50 пациентов. Однако, как и в случае интерпретации результатов общего анализа крови, у подавляющего большинства больных изменений в указанном исследовании не наблюдалось, и только у 7 больных (14%) была выявлена лейкоцитурия, а у четырех пациентов (8%) эритроцитурия и оксалатурия, что было связано с наличием у данной группы пациентов сопутствующей патологии мочевыделительной системы. В дальнейшем больные были проконсультированы урологом, у шести из них подтвержден диагноз: хронический пиелонефрит, а троим пациентам назначено лечение по поводу мочекаменной болезни.

У 2 (4%) больных выявлен высокий уровень общего билирубина, значение которого оказалось увеличенным за счет непрямой фракции. Пациенты с гипербилирубинемией были обследованы гастроэнтерологом на наличие патологии гепатобиллиарной системы.

Следует отметить, что согласно существующим медицинским стандартам ультразвуковое исследование органов брюшной полости является стандартными методами диагностики К [3, 31, 101]. При проведении у 50 больных К ультразвукового исследования органов брюшной полости выявленная у 24% больных дискинезия желчного пузыря являлась наиболее распространенной патологией. Кроме того, у 28% пациентов обнаружен перегиб шейки желчного пузыря, а у 10,3% стеатогепатоз.

Таким образом, совокупность результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, а также консультация гастроэнтеролога подтвердили у каждого второго пациента К (50%) наличие заболевания желудочно-кишечного тракта, что в целом

соответствует данным и других авторов, указывающих патологию ЖКТ как наиболее распространенную при К [15].

3.3. Результаты аллергологического обследования

Аллергологическое обследование включало в себя анализ данных анамнеза, тесты проводимые при подозрении наличия физических форм крапивницы, также определение уровня общего IgE в крови.

Необходимо также отметить, что у двоих пациентов К сочеталась с симптомами сезонного аллергического ринита. Определение наличия уртикарного дермографизма проводилось у всех обратившихся пациентов с симптомами крапивницы. Положительный результат был выявлен у 90,6% больных.

Большинство пациентов, у которых была диагностирована холоддовая крапивница, обращались за консультацией в осенний и зимний период времени и имели клинические проявления заболевания, которые были зафиксированы при физикальном осмотре. В связи с этим, диагностическая необходимость проведения холодной аппликационной пробы с кубиком льда возникла только у 8 пациентов, положительные результаты которой наблюдались у 6 из них.

Указания в анамнезе на наличие множественных уртикарных высыпаний при интенсивном потоотделении явились показанием к проведению пробы с физической нагрузкой у 4 пациентов. Результаты исследования позволили подтвердить у всех больных диагноз холинергической крапивницы.

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови нами не проводилось, однако по рекомендации аллерголога определенная категория, а именно дети с хронической формой К и частыми рецидивами сдавали данный анализ (n=21). Высокий уровень иммуноглобулина был определен у подавляющего большинства больных, что позволило заподозрить у данной группы больных наличие аллергического заболевания или паразитарной инвазии и назначить им дополнительные

методы исследования. Таким образом, на основании проведенного аллергологического обследования было выявлено, что аллергический генез К был подтвержден у 1\3 числа пациентов, а подавляющее большинство больных страдало идиопатической и физическими формами крапивниц. Кроме того, на основании данных общеклинических методов обследования обнаружено, что наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией у больных К являлись заболевания ЖКТ (75%). Более половины (62%) больных с К имели паразитарную инвазию, и только 3,4% пациентов имели в анамнезе аллергические заболевания.

Указанные результаты совпадают с данными литературы и свидетельствуют о том, что существующий на сегодняшний день алгоритм диагностики К, включающий в себя комплекс рутинных методов, обладает достаточно низкой информативностью и недостаточной специфичностью [11, 83].

В связи с частым выявлением гельминтов в кале у пациентов с крапивницей, целью нашего исследования явилось изучение видового состава паразитофауны кишечника у больных.

По данным паразитологических лабораторий Ташкента и Ташкентской области, а также наших исследований, цисты лямблий копроскопическими методами обнаруживаются крайне редко.

Учитывая вышеизложенное при проведении паразитологических исследований использовали следующие методы:

- комплексный метод исследования фекалий из консерванта [16]; специальный метод выявления *E. vermicularis* (отпечаток с перианальных складок). Комплексный метод позволяет выявлять в единой пробе все стадии развития кишечных паразитов: цисты простейших, личинки и яйца гельминтов. Комплексным паразитологическим методом, дополненным методом отпечатка с перианальных складок, обследованы 50 пациента с К;

- иммунохроматографический метод для выявления копроантигена лямблий с использованием тест-систем RIDA Quick Giardia, R-Biofarm (Германия).

Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали по распределению Пуассона, с использованием критерия χ^2 . Различия между значениями принимали за статистически значимые с вероятностью $< 95\%$, если доверительные интервалы одного выборочного значения полностью не совпадали или совпадали менее чем на половину с доверительными интервалами другого выборочного значения.

3.4. Особенности течения крапивницы у детей с кишечными паразитами

Паразитарные болезни широко распространены среди населения всех стран. В настоящее время большое значение приобретает доказанный факт сенсibilизации к антигенам паразитов с последующими клиническими проявлениями паразитарной аллергии. Клинико-лабораторная диагностика паразитозов при аллергических симптомах, как правило, не проводится, в связи с этим пациенты не получают своевременного этиотропного лечения и заболевание приобретает хроническое рецидивирующее течение [2, 6, 9].

Ведущими факторами, приводящими к сенсibilизации населения к возбудителями паразитарных болезней, являются паразитарное загрязнение внешней среды (воды, почвы, продуктов питания), контакт с домашними животными, паразитоносительство, чрезмерная техногенная нагрузка на иммунную систему агрессивными поллютантами, наследственная атопия, хроническая патология желудочно-кишечного тракта с изменением микрофлоры кишечника, нередко как следствие паразитарной инвазии.

Наиболее частым проявлением аллергии служит Крапивница, представляющая полиэтиологическое заболевание, в основе патогенеза которого могут быть как истинно аллергические механизмы, так и

псевдоаллергические, не связанные с иммунными процессами. Клиническая симптоматика острой крапивницы при паразитозе может проявляться либо эпизодически в жизни ребенка или взрослого, либо иметь хроническое непрерывно рецидивирующее течение. Крапивница чаще возникает у больных на фоне уже существовавшего ранее аллергического заболевания, например при сенсibilизации к пищевой, пылевой, эпидермальной группе аллергенов, пыльце растений и лекарственным веществам [1].

Торпидность течения крапивницы у детей, в подростковом возрасте и у взрослых часто обусловлена недиагностированной паразитарной инвазией.

Паразитарные инвазии способствуют хронизации крапивницы любой другой этиологии с развитием в последующем паразитарной болезни - болезненных симптомов в результате жизнедеятельности паразитов в организме человека (хозяина).

В патогенезе аллергизации организма при паразитарной патологии выделяют два классических механизма: сенсibilизацию паразитарными антигенами и иммуносупрессию. Последняя способствует снижению неспецифической резистентности организма и приводит к частым простудным и другим инфекциям любой этиологии и снижению эффективности вакцинации [7, 8]. Сенсibilизирующими свойствами обладают не только антигены паразита, но и продукты их жизнедеятельности [3].

При паразитарной инвазии выделяют следующие этапы развития иммунной защиты организма человека [1].

I этап - снижение неспецифических факторов резистентности и барьерной функции кишечника в результате инвазии паразита в слизистую оболочку кишечника и повреждения ее целостности.

II этап - активация фагоцитоза. Следует подчеркнуть, что классический фагоцитоз при паразитарных болезнях невозможен в силу

больших размеров паразитов. Вследствие этого клеточный механизм воздействия на многоклеточного паразита определяется адгезией иммунокомпетентных клеток и выделением ферментов, высокоактивных форм кислорода, миелопероксидазы нейтрофильных лейкоцитов и ряда других активных молекул.

III этап - сенсibilизация организма путем синтеза антител IgE и IgG4 в ответ на внедрение гельминта как "антигена". IgE-антитела своими Fab-фрагментами фиксируются на поверхности личинок гельминта и одновременно Fc-фрагментом связываются с эозинофилами.

Последние выделяют токсические протеины (катионные белки, главный эозинофильный протеин), которые приводят к разрушению личинки гельминта. У больных с аллергическим заболеванием высокотоксичные субстанции гранул эозинофилов обуславливают десквамацию мерцательного эпителия, в первую очередь кишечника, а также эпителия бронхов при бронхиальной астме, кожных покровов при atopическом дерматите (АтД), крапивнице. По этой причине увеличивается проницаемость тканей легких для различных аллергенов и токсинов, снижаются метаболическая и барьерная функции, например бронхиального эпителия, что способствует быстрой реализации различных факторов риска бронхоспазма, аллергического воспаления слизистых оболочек кишечника, глаз, носа, а также кожных покровов. Эозинофилы обуславливают возникающий хронический процесс.

Субстанции паразита, соединяясь с белками хозяина, образуют иммунный (аллергенный) комплекс, который как полноценный антиген способствует гиперпродукции специфических IgE (I тип аллергических реакций по Джеллу и Кумбсу). Постоянный контакт с гельминтными аллергенами приводит к взаимодействию их с циркулирующими в крови специфическими иммуноглобулинами и последующему образованию иммунных комплексов, которые оказывают повреждающее действие на мембраны тучных клеток и базофильных лейкоцитов крови.

Наибольшее количество тучных клеток содержится в коже и слизистой оболочке пищевого канала, имеются они в верхних и нижних отделах дыхательного тракта, в соединительной ткани по ходу кровеносных сосудов и нервных волокон. Эти клетки содержат гистамин, продуцируют медиаторы аллергии, нейтральные протеазы (триптазу, химазу), при дегрануляции они стимулируют активность Т-лимфоцитов.

В ответ на внешние стимулы (аллергены гельминтов, их токсины) синтезируются метаболиты арахидоновой кислоты - эйкозаноиды, которые также обеспечивают каскад реакций с выбросом лейкотриенов, обуславливающих эпителиальный стресс с накоплением медиаторов аллергического воспаления и последующим высвобождением их в кровеносное русло.

Таким образом, аллергическое воспаление направлено, с точки зрения эволюции, на элиминацию паразита из организма. Наряду с этим механизмом патогенеза паразитарной аллергии доказан и другой, суть которого состоит в фиксации иммунных комплексов либо непосредственно специфических иммуноглобулинов классов G и M на поверхности гельминта, его яиц и активации системы комплемента с привлечением в очаг воспаления клеток-эффекторов поздней фазы аллергического процесса (эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов - IV тип аллергических реакций). Гиперпродукция IgG обуславливает персистенцию паразитарной инвазии, а у людей с аллергическим заболеванием потенцирует уже имеющуюся сенсibilизацию организма.

IV этап - воздействие медиаторов аллергии на органы и ткани с клинической симптоматикой аллергических реакций: крапивницы, отека кожи и слизистых оболочек (отек Квинке), бронхоспазма, аллергического ринита с гиперсекрецией слизи и др.

Кроме сенсibilизирующего действия антигены гельминтов и одноклеточных участвуют в формировании **псевдоаллергических реакций** при непосредственном повреждении кишечной стенки паразитом

и участия его в нарушении процессов кишечного пищеварения. Немаловажное значение имеют и токсоиды - яды, образующиеся в результате жизнедеятельности паразита; при всасывании их в кровь поражаются нервные и мышечные ткани.

Именно токсикоаллергическим действием многие авторы объясняют следующие симптомы: повышение температуры, бронхоспазм, артралгии, невротические расстройства, зуд кожи и т. д.

Кроме сенсibilизации организма в процессе эволюции у паразитов сформировался механизм подавления иммунных реакций хозяина с целью выживания в его организме - механизм иммуносупрессии. Паразиты, приспосабливаясь в организме, могут воспроизводить молекулярную структуру белков хозяина (феномен молекулярной мимикрии), часто вызывают сдвиги в соотношениях иммунокомпетентных клеток в направлении, благоприятном для их выживания.

Некоторые виды гельминтов используют цитокины хозяина в качестве ростовых факторов. Эти методы противодействия иммунной системе хозяина объясняют способность гельминтов не подвергаться повреждениям со стороны иммунной системы человека и выживать в его организме, что приводит к клинической хронизации инвазии.

Иммунным ответом на антигены гельминта в первую очередь является выброс в кровеносное русло эозинофилов, которые составляют основную массу инфильтрата вокруг гельминта и выделяют вещества с протеолитической активностью, направленные не только на паразита, но и на собственные ткани, что вызывает воспалительную реакцию. Процесс контролируется сенсibilизированными Т-лимфоцитами. Особенно это характерно в период миграции личинок, когда эозинофилы прибывают в очаг воспаления, сама же личинка при этом окружена макрофагами, нейтрофилами, гистиоцитами, эпителиоидными клетками, т. е. формируется гранулема, в центре которой образуется зона распада - некроз. Следует отметить, что в каждой стадии жизненного цикла многих

паразитов изменяется их обмен веществ, с ростом и дифференциацией паразита появляются все новые и новые антигены, особенно в личиночной стадии [2, 4]. Таким образом, иммунный ответ организма на антигены паразитов сводится либо к сенсibilизации, т. е. гиперергической реакции, либо к угнетению иммунитета со снижением общей неспецифической резистентности организма человека [3, 5].

Достаточно многообразны клинические проявления крапивницы на фоне паразитарной патологии. Согласно полученным нами данным (n=30) были выделены следующие основные виды аллергических проявлений при паразитарной инвазии: аллергические, гастроинтестинальные, нейровегетативные и сочетанные. Ниже представлены основные синдромальные проявления паразитарной аллергии [4, 5].

Аллергический синдром. Ведущим симптомом этого синдрома явился интенсивный зуд кожных покровов, который беспокоил больных чаще в ночное и утреннее время. Зуд усиливался после приема сладкой пищи (особенно у детей). Помимо зуда выявлялись высыпания на различных участках кожи – уртикарии и отеки.

При объективном осмотре обращало на себя внимание разнообразие высыпаний: от единичных розовато-бледного уртикарных до обширных застойно-синюшных волдырей и отеков, приступов удушья. Уртикарные высыпания чаще были генерализованными, вплоть до сочетания с отеком Квинке лица, пищевода, языка, мягкого неба, гортани, ладоней, мошонки, стоп.

В дневное время провоцирующими факторами для возникновения симптомов крапивницы могли быть контакт с водой во время купания или дождя, холод, пребывание на солнце, механическое воздействие на кожные покровы, употребление в пищу газированных напитков, продуктов с высоким содержанием углеводов (чаще конфет), т. е. очевидной была провокация патологического процесса рядом неспецифических раздражителей - феномен псевдоаллергии [1, 2]. Сопутствующими

симптомами были признаки бронхоспазма в виде сухого приступообразного кашля, приступы затрудненного дыхания или кратковременного удушья, особенно по утрам, продолжительностью до нескольких часов, самопроизвольно исчезающие.

Иногда регистрировали бронхоспазм, который выявлялся при аускультации легких (скрытый бронхоспазм). Сочетание крапивницы и бронхоспазма наблюдали у 25% больных. О сенсibilизации также свидетельствовали эпизоды ринореи, зуд в носоглотке, периодическая заложенность носа, осиплость голоса, также чаще в утренние часы.

Тяжесть состояния больных определялась степенью выраженности кожных проявлений, интоксикационного синдрома.

Гастроинтестинальный синдром характерен для хронической фазы гельминтоза (нами он наблюдался у детей с крапивницей с аскаридозом, энтеробиозом); он формируется за счет кумулятивного эффекта. Этот синдром отличает неспецифичность симптоматики: диспептические расстройства с тошнотой, рвотой, отсутствием или снижением аппетита (особенно у детей), что приводило к избирательному употреблению сладкой пищи, приему пищи в ночное время при появлении чувства голода, возникновению болевых ощущений в подложечной и околопупочной области живота без иррадиации, склонности к послаблению стула или запорам.

При объективном исследовании больных отмечали высыпания на коже, различные и по виду, и по времени возникновения, сопровождающиеся зудом; вздутие живота (метеоризм), болезненность при его пальпации, особенно в точке желчного пузыря, иногда гепатомегалию (чаще у детей). Пациенты также отмечали симптомы непереносимости жирной пищи и некоторых пищевых продуктов, чаще гистаминсодержащих и гистаминолибераторов, что изначально считали непосредственной причиной крапивницы.

Нейровегетативный синдром регистрировался нами у 73% больных. Преобладали невротические расстройства в виде повышенной раздражительности (особенно у детей), нарушений сна в виде бессонницы вследствие ночного зуда кожи или сонливости в дневное время суток, неустойчивого настроения.

Алгоритм проводимой нами диагностики паразитарной аллергии включал максимально тщательный сбор анамнеза. Однако не все врачи обращают на это достаточное внимание. При этом необходимо не только тщательно собирать сведения о причинах, с которыми больной связывает возникновение аллергической реакции, но и анализировать историю, например, путешествий конкретного больного. Эти сведения (сроки и места, куда больной выезжал) могут дать важную информацию для дальнейшего объективного обследования, включая клинико-инструментальные, паразитологические, иммунологические и серологические методы диагностики.

Аллергологический анамнез позволяет направленно проводить поиск спектра причинных аллергенов и при их исключении нацелить врача на диагностику паразитозов у больных с выраженной атопией. Часто атопию удается связать с гельминтной этиологией крапивницы или с присутствием в организме больного лямблий. Аллергические симптомы могут быть единственным клиническим проявлением паразитоза, опосредованного влиянием соматических антигенов, появляющихся при спонтанной гибели паразита [3].

Таблица 3.3

Частота и сочетание различных форм паразитов у пациентов с крапивницей

Виды гельминтов	Острая крапивница	Хроническая крапивница	Отек Квинке
Энтеробиоз	3	4	

Лямблиоз	4	4	
Аскаридоз	4	5	
Сочетанный	1	-	5

Проведенные нами исследования кала на паразиты выявили наиболее распространенные паразитозы (энтеробиоз, лямблиоз и аскаридоз).

Анализ частоты выявления глистно-протозойных инвазий в различных возрастных группах показал, что общая зараженность кишечными паразитами детей с возрастом увеличивается, причем наиболее значительно с 3 лет, когда расширяется круг общения детей, и в связи с несформированными гигиеническими навыками и сниженными защитными функциями организма.

После установления диагноза крапивницы, больным в качестве базисной терапии назначались АГП II в каплях или таблетки и альбендазол в качестве противоглистного препарата. Было сформировано 2 группы, в каждой из которых находились больные К, принимающие препараты. Так, I-ю группу (20 человек) составили больные, получавшие стандартное лечение и II-группа - 30 пациентов, принимавшие АГП II+альбендазол 200-400мг в сутки. Длительность назначаемой антигистаминной терапии составляла 1 месяц.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программ «Microsoft Office Excel 2007», SPSS, Biostat. Обработка результатов исследования осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики. В случае если распределение признака считалось равномерным, для анализа использовался параметрический критерий (Т-критерий Стьюдента). При характере распределения результатов отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики: внутри групп с помощью критерия Вилкоксона, а между группами, получающими

лечение и группой контроля с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ производился ранговым методом Спирмена [34].

3.5. Оценка эффективности проводимой базисной терапии

Согласно существующим медицинским стандартам диагностики и лечения аллергических заболеваний всем больным К была назначена базисная терапия антигистаминными препаратами II поколения в стандартных терапевтических дозировках [3, 31, 102]. Как было описано ранее, в зависимости от назначения, пациенты были разделены на 2 группы. Во всех исследуемых группах распределение больных по форме крапивницы было сопоставимым: преобладала острая форма К, Течение хронической К наблюдалось примерно с одинаковой частотой во всех исследуемых группах и являлось преобладающим.

Осмотр пациентов с оценкой результатов проводимого базисного лечения проводился на первые, третьи, седьмые и четырнадцатые сутки полученного медикаментозного лечения.

Согласно данным литературы, АГП II-поколения обладают высокой эффективностью в терапии К и является одним из наиболее часто назначаемых препаратов [25, 29]. В нашем исследовании базисная терапия К была проведена у 20 пациентов. В обсуждаемой группе у большинства пациентов преобладала острая К 48%, хроническая выявлена у 42% больных. Кроме того, у 5 (10%) больных заболевание сочеталось с отеком Квинке.

Таблица 3.4

Стандарт терапии крапивницы у детей

Традиционное лечение	Предлагаемое лечение	Длительность приема
Гормональные препараты	Альбендазол:	От 1 до 5 дней

	Энтеробиоз,аскаридоз - дети в возрасте >3 лет; 400мг однократно. Лямблиоз - дети в возрасте от 3 до 18 лет 400 мг 1 раз в сутки на протяжении 5 дней.	
Антигистаминные препараты		
Седативные препараты		
Адсорбенты		
Ферментные препараты		
Дезинтоксикационная и десенсибилизирующая терапия		
Местно	мометазон фуроат 0-1% крем	1-2 раза в день

Анализ полученных результатов показал, что, несмотря на неблагоприятное течение заболевания, у подавляющего большинства больных (78,1%), к концу второй недели терапии полностью исчезли уртикарные элементы и кожный зуд, а у 12,5% симптомы заболевания сохранялись частично, и только у 9,4% назначенное лечение было неэффективным.

Так, количество уртикарных элементов уменьшалось уже в первый день приема медикаментозного лечения, а к концу первой недели терапии рецидивов не наблюдали.

Аналогичные изменения наблюдались и при оценке изменений

интенсивности кожного зуда, где исходное значение выраженности кожного зуда в первый день медикаментозного лечения уменьшилась вдвое, к концу третьих суток и до конца второй недели лечения более не изменялась. Симптомы отека исчезли у троих пациентов уже в первый день приема цетиризина, а у двоих на вторые сутки проведенного лечения.

Таким образом, цетиризин в стандартной терапевтической дозировке обладал выраженным терапевтическим эффектом в лечении как острой, так и хронической К.

Таким образом, динамическое наблюдение больных К на фоне проводимой базисной терапии АГП II поколения показало, что в целом, назначенное лечение было эффективно во всех группах больных. Показатели полного терапевтического эффекта варьировали от 64,5% до 78,6%, а количество уртикарных элементов и интенсивности кожного зуда достигли нулевого значения уже к концу первой недели приема медикаментозных средств. Однако, как показывают представленные данные исследования, эффективность препарата различалась по выраженности и по скорости наступления полного терапевтического эффекта, что и индуцировало к проведению сравнительной оценки эффективности базисной терапии К.

3.6. Сравнительная оценка эффективности базисной терапии у больных крапивницей с гельминтами

30 детей с острой и хронической К с глистной инвазией получавшие стандартное лечение все отмечали эффект. Однако, наиболее значимые результаты были зафиксированы, у пациентов, с острой К. Уже в течение первых суток медикаментозной терапии количество уртикарных элементов во всех группах снизилось, но к концу третьего дня лечения. К концу первой недели терапии во всех группах больных количество уртикарных элементов снизилось и не изменялось на протяжении всего курса лечения.

Начиная со второй недели рецидивы стали отмечаться у 39% и они носили хаотичный характер, трудно объяснимый и без особых причин. Особое внимание привлекло то, что эти рецидивы отмечались у детей, у которых при поступлении отмечались отеки Квинке. При сравнении анализов мы смогли получить следующие данные: наибольшее число рецидивов на фоне цетиризина отмечался у детей с глистной инвазией у которых были исходно высокие показатели эозинофилов и IgE. В целом аналогичные изменения наблюдались и при оценке изменения выраженности кожного зуда. значения интенсивности кожного зуда были наиболее высокие в группах с отеком Квинке. Полученные результаты показали, что проведение противоглистной терапии следует назначать после стабилизации основного процесса, отсутствия зуда, снижение показателей эозинофилов и IgE, т.е. не ранее 20-25 дней от начала терапии.

Опыт клинического наблюдения пациентов с данной патологией позволил определить основные этапы оказания медицинской помощи, которые основаны на рекомендациях ведущих центров и ученых, которые вошли в стандарты диагностики и лечения Крапивницы:

- купирование острого периода аллергии;
- лечение крапивницы на фоне паразитарной инвазии;
- диетический режим;
- противопаразитарная терапия;
- эфферентная терапия;
- гипосенсибилизирующая терапия;
- коррекция дисбиоза кишечника, нарушенной функции печени и желчевыводящих путей;
- профилактика реинвазии или заражения другим паразитом.

Купирование острого периода аллергических проявлений.

Неотложные мероприятия проводились нами на фоне гипоаллергенной

диеты, исключения из рациона питания гистаминсодержащих продуктов и гистаминолибераторов.

К ним относятся рыба, томаты, клубника, сыр, колбасные изделия, белок куриного яйца, шоколад, красное вино, ананасы, стручковые (горох, фасоль, перец), орехи, баклажаны, мясные бульоны, кочанная капуста, зерновые, специи.

Обязательной должна быть эфферентная терапия - от энтеросорбции до плазмафереза (в тяжелых случаях).

При легком течении крапивницы и ангиоотека наряду с диетой и приемом энтеросорбента достаточно назначения антигистаминных препаратов: дезлоратадина, цетиризина, семпрекса, фенкарولا и др. [1].

Таблица 3.5

Препараты	Дозировка	Длительность приема
Цетиризин 10мг	По 5мг раз в сутки детям до 12 лет	До 1-2мес
Левоцетиризин 5 мг	По 2,5мг раз в сутки детям до 12 лет	До 1-2мес
Фенкарол 10мг	По 5мг 2-3 раза в сутки детям до 12 лет	До 10-15 дней
Лораталь 10мг	По 5мг раз в сутки детям до 12 лет	До 10-15 дней

При отеке Квинке показано парентеральное введение 2-4 мл 0,1% тавегила или 2-4 мл 2,5% супрастина. Дозы препаратов для детей рассчитывают в соответствии с возрастом и массой тела. Назначение антигистаминных препаратов противопоказано при низком артериальном давлении.

Относительно назначения глюкокортикостероидов (ГКС) (парентерально или перорально) рекомендуется сдержанная тактика, так

как эти препараты усиливают иммуносупрессию, уже вызванную паразитами. Анализ клинических наблюдений за больными, получавшими ГКС до диагностики паразитоза, продемонстрировал малый и кратковременный эффект такой терапии, более того, крапивница приобретала рецидивирующий характер. Нами в качестве препарата выбора был назначен преднизолон из расчета 1-5 мг на кг в сутки 3-5 дней в.м. или в.в.

Этот факт можно использовать для дифференциальной диагностики паразитарной аллергии. В случаях, когда состояние больного остается тяжелым, показано введение ГКС внутримышечно или внутривенно струйно, а затем капельно (по 20-30 капель в 1 мин): разовая доза - 1-3 мг/кг в перерасчете на преднизолон. При сочетании крапивницы с отеком Квинке должна проводиться интенсивная дегидратация: назначение лазикса или фуросемида. В случаях недостаточного клинического эффекта проводимой терапии больным показан плазмаферез [3].

Комплексное лечение паразитарной инфекции при крапивнице, когда наряду с применением специфических препаратов необходимо проводить патогенетическую терапию. После паразитологического подтверждения инвазии как причины аллергических симптомов необходимо проводить лечение, направленное на элиминацию паразита (как возбудителя и эндоаллергена) из организма пациента, восстановление функции пищеварительного тракта и иммунного статуса, купирование нейровегетативного синдрома и нарушений функций сопутствующих органов, имеющих отношение к данной патологии [5].

Однако опыт показывает, что даже при неподтвержденном лабораторными методами этиологическом диагнозе крапивницы или других проявлений аллергии, а особенно при рецидивирующем их характере, возможно проведение эмпирической терапии антигельминтными препаратами широкого спектра действия.

Основанием к назначению противоглистной терапии являлось лабораторное подтверждение у 30 детей различных видов паразитов и в качестве препарата выбора, нами был назначен препарат альбендазол в соответствии возрасту и дозировке на фоне цетиризина.

В ходе лечения альбендазолом побочных действий ни у кого не отмечалось, все 30 детей хорошо перенесли данный препарат. Возникновение уртикарной сыпи отмечался у 2 пациентов в кратковременной форме. При выяснении причин установили у этих детей энтероколит, который был откорректирован согласно стандартам.

Если дети с К без глистной инвазии получали цетиризин в среднем 30-35 дней и среди них только 2 отмечался рецидив в течение месяца по причине несоблюдения диеты. В группе детей с К и глистной инвазией продолжительность назначения цетиризина составила не менее 2мес. Мы это объясняем в первую очередь тем, что на восстановление организма после элиминации гельминтов для кишечника необходимо время, в первую очередь требуется восстановление целостности слизистой оболочки и время на возможный курс повторного лечения при необходимости.

Повторный анализ кала на гельминты после проведенного комбинированного лечения позволили установить полную элиминацию паразитов у 28 детей. Анализы проводили 3-хкратно согласно рекомендациям педиатров. У 2 пациентов после 2 раза выявляли цисты лямблий, было назначено повторный курс лечения альбендазолом сроком на 5 дней. Через 20 дней в анализах кала все показатели были в пределах нормы. В среднем через 2-2,5 мес также были сданы повторные анализы крови - высокие эозинофилия (выше 7%) был лишь у 1 пациента и повышенный уровень общего IgE – у 2.

По мнению известных ученых, в появлении генетических aberrаций у человека значительная роль принадлежит гельминтам как кофактору, способствующему воздействию на генетический аппарат хозяина, прежде всего за счет выраженной иммуносупрессии, сопровождающей

гельминтозы [30]. В иммуносупрессированном организме человека вирулентность возбудителя может усиливаться. Более того, в таком организме могут успешно паразитировать и условно-патогенные микроорганизмы, что и прослеживается в приведенном выше случае сочетанности гельминтозов с условно-патогенной микрофлорой [13].

Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий, при сочетанных гельминтозах отражены в различных нормативно-методических документах, среди которых основные - СанПиН "Профилактика паразитарных болезней" и методические рекомендации "Санитарно-эпидемиологический надзор в сочетанных очагах гельминтозов" [31, 32].

Комплекс санитарно-эпидемиологических мероприятий в сочетанных очагах гельминтозов, изложенный в существующей нормативно-методической документации, сводится к перечислению мероприятий, проводимых при каждом моногельминтозе в отдельности, за исключением выявления сочетанных -инвазий путем одновременного проведения серологических исследований на все гельминтозы. Подчеркивается, что территории сочетанных очагов подлежат оздоровлению в первую очередь, однако каких-либо эпидемиологических особенностей сочетанных очагов или сочетанных инвазий гельминтозов, а также особенностей санитарно-эпидемиологического надзора за сочетанными гельминтозами как за особой группой болезней в данном документе, к сожалению, не приводится.

В условиях отсутствия официальных данных о заболеваемости и распространенности сочетанных гельминтозов среди населения в целом заболеваемостью, комплексном подходе, полноценном эпидемиологическом надзоре, качественном и эффективном проведении профилактических и противоэпидемических мероприятий не приходится.

Таким образом, представленные в главе данные многочисленных выборочных исследований, клинико-эпидемиологические характеристики,

сочетанности гельминтозов с большим спектром инфекционных и паразитарных заболеваний, затронутые вопросы их взаимодействия и влияния на проявление заболеваний в сочетании с отсутствием научно-обоснованных подходов к эпидемиологическому надзору и слабой методологической базой для его внедрения в практическую деятельность демонстрируют актуальность поднятой проблемы и необходимость пересмотра существующих нормативно-методических документов с учетом эпидемиологических особенностей, сочетанной паразитарной патологии у населения.

ВЫВОД ПО ГЛАВЕ

Для К с паразитарной этиологией характерно сочетание аллергического, гастроинтестинального и нейровегетативного синдромов.

Особенностью К с паразитарной инфекцией является торпидность течения, склонность к рецидивам и резистентность к противоаллергической терапии, особенно к ГКС.

Наличие эозинофилии в анализе периферической крови и повышение уровня общего IgE у людей, не страдавших ранее аллергией, может свидетельствовать о паразитарной инвазии.

У больных с К в анамнезе паразитоз следует рассматривать и как триггерный фактор, ведущий к обострению заболевания, и как совокупность эндоаллергенов, способных дополнительно сенсibilизировать организм.

Своевременная диагностика и этиотропная терапия паразитоза во многих случаях приводит к устранению симптомов аллергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Крапивница остается одной из самых актуальных диагностических проблем современной аллергологии. Поиск основной причины заболевания является серьезной задачей не только для аллерголога-иммунолога, но и для других специалистов: дерматовенерологов, врачей общей практики, педиатров. Если при острой крапивнице провоцирующий фактор удастся выявить в большинстве случаев, то при хронической крапивнице причина заболевания чаще остается неизвестной [3, 31, 101]. Проведенные исследования, касающиеся применения антигистаминных препаратов второго поколения для лечения ХК, обладают высоким уровнем доказательности [42]. В связи с этим, современные отечественные и зарубежные руководства диагностики и лечения аллергических заболеваний рекомендуют именно эту группу медикаментозных средств в качестве первой линии терапии любой формы К [3, 31, 102]. АГП II обладают очевидными преимуществами перед препаратами I поколения, такими как высокая селективность по отношению к гистаминовым рецепторам, отсутствие влияния на другие рецепторы - холинергические и мускариновые, не обладают эффектом тахифилаксии и практически не проникают через гематоэнцефалический барьер. Считается, что они также не оказывают значительного влияния на центральную нервную систему [37, 38, 52]. Учитывая все выше изложенное, данные медикаментозные средства могут быть рекомендованы больным с острой и хронической К в качестве базисного лечения на длительный период времени. Однако, по мнению некоторых авторов, не все блокаторы H1-гистаминовых рецепторов II поколения лишены седативного свойства, и, следовательно, вопрос выбора средства в качестве базисной терапии К, не только наиболее эффективного, но в то же время и безопасного остается актуальным [78].

Существующие стандарты диагностики крапивницы включают в

себя значительный объем инструментальных и лабораторных методов исследований [3, 6, 11, 101]. Однако, по мнению некоторых авторов, чаще у больных К выявить какие-либо изменения в результатах проведенного обследования не удастся [15, 83]. Так, Т. Zuberbier, М. Maurer в результате комплексного обследования 109 пациентов К выявили более чем у 50% больных идиопатическую, а у 46% пациентов - физические формы крапивницы [65].

Проведенное нами комплексное обследование больных К оказалось, что наиболее распространенной формой хронической крапивницы являлась пищевая, которая по нашим наблюдениям отмечалась у 60% пациентов. Достаточно часто встречались лекарственные формы крапивницы, которые выявлены у 22,5% пациентов. Таким образом, хотя нередко при диагностике хронической крапивницы подавляющим большинством специалистов подразумевается ее аллергический генез, патогенез указанной патологии крайне редко связан с реакцией гиперчувствительности немедленного типа.

Анализ данных анамнеза и объективного осмотра показал, что у 48% пациентов наблюдалась острая крапивница, основные симптомы которой наблюдались на протяжении менее 6 месяцев. При этом подавляющим большинством больных, страдающих К, являлись девочки в возрасте от 1 до 18 лет. В то же время, у мальчиков чаще встречались физические формы заболевания. Полученные нами результаты оказались сопоставимыми с данными работы Р.Н. Голубчиковой, И.В. Данилычевой, О.Ю. Ребровой, которые, обследовав 196 пациентов с К, обнаружили, что у женщин К развивалась в 3,4 раза чаще (77%), чем у мужчин (23%) [4].

Среди анкет и историй болезней за период 2016-2018 года, частота встречаемости крапивницы у детей среди жителей г.Ташкента и Ташкентской области в среднем составила 4,51% (n=2613). Анализ полученных нами результатов лабораторных методов обследования не

выявил у большинства больных К патологических изменений. Так, при исследовании общего анализа крови только у 11,9% пациентов определена эозинофилия, в биохимическом анализе крови у 3% больных обнаружена гипербилирубинемия, а у 4% обследуемых гипергликемия. Методом копроовоцистоскопии у 8 человек выявлен лямблиоз, 7 – энтеробиоз, 9 – аскаридоз и сочетанная инвазия – 6. В то же время, при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости, более чем у половины обследуемых больных были зафиксированы изменения со стороны желчного пузыря, а с помощью ФГДС у подавляющего большинства пациентов хронической К (73,9%) установлен поверхностный гастродуоденит и у 7,2% язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями при К являлись заболевания желудочно-кишечного тракта и паразитарная инвазия. Необходимо отметить, что полученные данные совпадают с результатами опубликованных работ, проведенных другими авторами, в которых указанные соматические заболевания также являются наиболее часто встречающимися у больных К [83]. Кроме того, на сегодняшний день S. Hellmig, K. Troch, S. J. Ott и D. Zauli, A. Grassi, а также другими учеными активно ведутся исследования, изучающие возможное влияние заболеваний щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта на патогенез крапивницы [114].

В качестве АГП 2 поколения мы применяли цетиризин, который был эффективен у подавляющего большинства как с острой, так и хронической К.

Согласно существующим современным рекомендациям терапии К, назначенное лечение антигистаминными средствами считается эффективным, если имеется положительная терапевтическая динамика, при этом клинические симптомы заболевания могут частично сохраняться [116]. Исходя из выше указанного, терапия К

цетиризином была эффективной в обеих группах.

По мнению P. Staubach, A. Eckhardt-Henn, M. Dechene и D.R. Weldon любое хроническое заболевание, в том числе и крапивница, способно оказывать негативное влияние на психологический статус пациента, а также на когнитивные функции и качество жизни больного. Следует отметить, что в доступной современной литературе имеются публикации, посвященные изучению жизни пациента, страдающего крапивницей, а состояние паразитарной инфекции кишечника больного отдельно не изучалось, и, соответственно, эта проблема послужила нам для изучения особенности течения клиники К на фоне глистной инвазии. Из источников литературы мы получили достаточно информации по влиянию глистной инвазии на макроорганизм: нарушается сон, а это приводит к снижению внимания, ухудшению мышления и нарушению трудоспособности [64].

Анализ полученных результатов показал, что у подавляющего большинства пациентов с К (77,9%) на фоне глистной инвазии эффективность антигистаминной терапии носил кратковременный характер, отмечались рецидивы, выявлено повышение эозинофилов, IgE, чаще регистрировались случаи отека Квинке. Кроме того, 44% больных отмечали ухудшение самочувствия, а у 62,3% наблюдалось снижение настроения. Аналогичные результаты изменения касались и ЖКТ – субъективные жалобы, плохой аппетит, нарушение акта дефекации отмечались у всех пациентов. И как правило это отражалось и на качестве жизни детей.

При оценке изменений симптомов К на фоне приема медикаментозной терапии, нами параллельно определялся план и время противоглистной терапии. Необходимо отметить, что даже в случае достижения пациентом полной клинической ремиссии К, но при высоких показателях эозинофилов и IgE назначалась противопаразитарная терапия не ранее 20-25 дней от начала лечения.

Так, в нашем исследовании при применении цетиризина в качестве препарата первой линии терапии К результаты эффективности и безопасности медикаментозного средства был выбран препарат альбендазол 400 в качестве препарата выбора. Данный препарат является из группы противоглистных наиболее широко применяемым и безопасным. Детям он назначался в виде суспензии или таблеток длительностью до 5 дней. После прекращения данного препарата 3-кратно сдавался анализ на глисты. В случае обнаружения назначался повторный курс. Детям с глистной инвазией длительность назначения цетиризина составила не менее 1мес. На фоне применения цетиризина в терапевтической дозировке 10 мг в сутки у пациентов К исходный показатель количества уртикарных элементов снизился в первый же день получения медикаментозного лечения, на третьи сутки практически отсутствовали, а к концу первой недели терапии рецидивы не отмечались. Аналогичная динамика прослеживалась и при оценке изменения интенсивности кожного зуда, где исходное значение медианы данного показателя, уже на третьи сутки приема препарата достигло нулевого значения. Таким образом, цетиризин обладал выраженным терапевтическим эффектом.

Однако, при изучении влияния назначенного лечения у детей с глистной инвазией (цетиризин+альбендазол), следует учесть обязательное соблюдение диеты, личной гигиены, особенно у детей 3-5 лет, так как навыки личной гигиены только формируются. Полученные результаты и динамичное наблюдение за детьми с К и глистной инвазией показали эффективность и целесообразность поэтапного лечения: купирование симптомов острого процесса, достижение стабилизации и подключение противопаразитарной терапии.

Таким образом, суммируя результаты собственных исследований и данных, полученных другими авторами, можно

заклучить, что цетиризин, обладая выраженным положительным терапевтическим эффектом, длительность применения должна составлять около 1мес при К у детей, при сочетании К+глистная инвазия необходимо учесть исходное состояние (тяжесть и длительность основного процесса), эозинофилию, IgE. При высоких показателях назначение альбендазола проводить не ранее 20-25 дней на фоне цетиризина, гипоаллергенной диеты, под наблюдением врача.

В нашем исследовании при оценке динамики изменения клинических симптомов К, на фоне применения указанных препаратов у подавляющего большинства пациентов удалось купировать появление уртикарных высыпаний и выраженный кожный зуд, блокировать рецидивы заболевания. Единичные уртикарные высыпания отмечались у 2 пациентов, так как они не соблюдали режим питания, но и это продолжалось не долго и после назначения энтеросорбентов появление волдырей не отмечалось

По силе терапевтического воздействия и влиянию паразиты альбендазол является лидером на сегодняшний день и хорошо переносится детьми. Ни один из пациентов не отмечал побочных действий.

Таким образом следует заключить, что выбор эффективного антигистаминного препарата II поколения для купирования симптомов крапивницы – достаточно трудоемкий, длительный процесс и требует персонифицированного подхода. Согласно стандартам диагностики и лечения К блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов должны назначаться длительными курсами. Проведенное нами исследование позволило определить цетиризин как препарат для длительного противоаллергического эффекта и возможности его сочетания с альбендазолом, что позволило контролировать Крапивницу у детей с гельминтами. На основании полученных данных были сформированы оптимизированные подходы к лечению больных К с гельминтозами.

ВЫВОДЫ

1. В проведенном исследовании нами были проанализированы данные 2613 детей с различными формами аллергодерматозов, среди которых крапивница составила 4,51% (118), наиболее часто встречающейся формой крапивницы являлась острая, которая наблюдалась у 48% больных.
2. Дети с крапивницей и имеющие глистную инвазию отмечали частые рецидивы, несмотря на проводимые мероприятия, отмечали гастроинтестинальные признаки, более низкие показатели качества жизни, чаще выявлялась эозинофилия, IgE.
3. У пациентов с глистной инвазией при изначально высоких показателях эозинофилов, IgE, и частых рецидивов присоединение противоглистной терапии начинался не ранее 20-25 дней при условии стабилизации основного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе антигистаминного препарата в качестве базисной терапии крапивницы необходимо учитывать степень тяжести заболевания;
2. Частые рецидивы, неэффективность от назначения антигистаминного препарата, высокие показатели эозинофилов, IgE служат маркером для проведения при помощи современных методик анализа на глистную инвазию;
3. Назначение противоглистной инвазии у детей с крапивницей следует проводить не ранее 20-25 дней от стабилизации процесса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**ТЕЗИСЫ:**

1. Эффективность местного применения метилпреднизолонаацепоната в лечении аллергодерматозов у детей. М.А. Юлдашев, А.В. Мун, М.И. Альгереева, Ж.Я. Шаякубова. Научно практический журнал «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья» № 3-42018 Стр. 100.
2. Биластин в терапии крапивницы у детей. Шаякубова Ж.Я. , Юлдашев М.А., Мамадиев А.А., Адильгереева М.И. Республика илмий-амалий анжуман «Педиатрия сохасида ёш олимлар ютуклари» Тошкент, 17-18 апрелья 2018 Стр, 84-85.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергические болезни у детей: руководство для врачей / Под ред. И.И. Балаболкина. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. - 352 с.
2. Аллергический ринит у детей: влияет ли терапия на когнитивные функции и качество жизни пациентов? / А. Ю. Томилова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - Т. 5, № 1. - 2008. - С.46 - 52.
3. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. - 656 с.
4. Голубчикова Р. Н. Ретроспективный анализ анамнестических и клиническо - лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей / Р.Н. Голубчикова, И.В. Данилычева, О.Ю. Реброва // Российский аллергологический журнал. - 2011. - № 4. - С. 23-33.
5. Голубчикова Р.Н. Диагностическое значение внутрикожного теста с аутосывороткой у больных с обострением хронической идиопатической крапивницы / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. - 2012. - № 5 - С. 26-30.
6. Голубчикова Р.Н. Многофакторная характеристика больных хронической идиопатической крапивницей на этапе стационарного обследования: автореф. дис. ... канд. Мед наук / Р. Н. Голубчикова; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. - Москва, 2013. - 24 с.
7. Голубчикова Р.Н. Оценка эффективности антигистаминной терапии у больных хронической идиопатической крапивницей / Р. Н. Голубчикова, И. В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. - 2012. - № 2. - С. 13-18.
8. Данилычева И.В. Левоцетиризин (Ксизал): теория и практика / И.В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. - 2007. - №1. - С. 63 - 66.
9. Данилычева И.В. Место дезлоратадина в лечении хронической

крапивницы / И.В. Данилычева // Российский аллергологический журнал. - 2005. - №2. - С. 70 - 74.

10. Емельянов А.В. Крапивница и отек Квинке: Пособие для врачей / А.В. Емельянов. - СПб., 2002. - 28с.

11. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей /под ред.Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. - М: Миклош, 2009. - 432 с.

12. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана; пер. с англ. - М.: Практика, 2000. - 806 с.

13. Клинические рекомендации. Аллергология / под редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - 240 с.

14. Крапивница. Клинические рекомендации. Российское общество дерматологов, 2007. - 36с.

15. Крапивница: проблемы ведения пациентов и возможности современной терапии / Т.В. Святенко [и др.] // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. - № 3 (38). - С. 77 - 81.

16. Мешкова Р.Я. Холодовая крапивница/ Р.Я. Мешкова, С.А. Аксенова // Российский аллергологический журнал. - 2007. - № 5. - С. 29 - 35.

17. Михайлов Б. В., Сердюк А. И., Федосеев В. А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство / Б. В. Михайлов, А. И. Сердюк., В. А. Федосеев.; под общ. ред. Б. В. Михайлова. - Харьков: Прапор, 2002. - 128 с.

18. Некрасова Е.Е. Разработка русской версии опросника CU-Q2oL для изучения качества жизни у пациентов с хронической крапивницей / Е. Е. Некрасова, А. В. Разваляева, Н. В. Малюжинская // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2010. - Т. 6, № 3. - С. 566 - 569.

19. Новикова В.И. Клиническая эффективность кестина при лечении аллергических заболеваний / В.И. Новикова. Ю.В. Сергеев, Н.Д.

Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2001. - № 3. - С.58 - 60.

20. Олехнович В. М. Клиника и терапия неотложных состояний в аллергологии и их профилактика / В. М. Олехнович. - М.: Медицинская книга, 2005г. .

21. Орлова Е. А. Участие нейрогенного воспаления в патогенезе хронической психогенной крапивницы / Е.А. Орлова, Б.А. Молотиллов // Практическая медицина. - 2012. - 6 (16). - С. 51- 55.

22. Пампура А.Н. Дифференциальная диагностика адренергической и холинергической крапивницы (анализ клинического случая) / А.Н. Пампура, Т.Н. Соловей // Российский аллергологический журнал. - 2005. - №3. - С. 68 - 72.

23. Пампура А.Н. Клинические формы и принципы терапии хронических крапивниц у детей / А.Н. Пампура, Т.Н. Соловей // Российский аллергологический журнал. - 2008.- №1. - С.1 - 8.

24. Парлазин в лечении аллергодерматозов / В.И. Кулагин [и др.] // Российский аллергологический журнал. - 2005. - № 4. - С. 90 - 91.

25. Паулова И.А. Летизен (цетиризин) в лечении больных аллергическими заболеваниями / И.А. Паулова // Российский аллергологический журнал. - 2004. - №2. - С. 99 - 100.

26. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии/ В.Д. Балин [и др.]; под общей редакцией А.А. Крылова, С.А. Маличева. - Спб.: Питер 2003. - 506 с.

27. Применение антигистаминного препарата Эриус (дезлоратадин) в комплексной терапии хронических дерматозов / Н.В. Кунгуров [и др.] // Аллергология. - 2005. - № 3. - С.51 - 55.

28. Противоаллергическое действие дезлоратадина и лоратадина в условиях *in vivo* у человека / И.С. Гущин [и др.] // Аллергология. - 2004. - №2. - С. 10 - 15.

29. Разваляева А. В. Комплексная клинико-экономическая и фармако эпидемиологическая оценка противоаллергических препаратов - путь оптимизации лечения и профилактики аллергодерматозов: автореф. дис. ... доктор мед. наук / А. В. Разваляева; Волгоградский гос. мед. университет. - Волгоград, 2010. - 46 с.
30. Ревякина В.А. Крапивница в практике педиатра / В.А. Ревякина // Лечащий врач. - 2007. - № 4. - С. 22 - 25.
31. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», рекомендации для практических врачей. Москва 2007. - 126 с.
32. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие / сост. Е.Е.Миронова - Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2006. - 146 с.
33. Сергеев Ю.В. Антигистаминные препараты в практике терапевта / Ю.В. Сергеев, Т.П. Гусева // Лечащий врач. - 2005. - № 3. - С. 28 - 32.
34. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е. В. Сидоренко. - СПб: Речь, 2010. - 350с.
35. Солсо Р.Л. Когнитивная психология / Р.Л. Солсо. - М.: Тривола, 1996. - 598 с.
36. Столяренко Л.Д. Основы психологии: практикум/ Л.Д. Столяренко. - Ростов -на -Дону: Феникс, 2006. - 704 с.
37. Татаурщикова Н.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов в практике врача-терапевта / Н.С. Татаурщикова // Фарматека. - 2011. - №11. - С. 46 - 50.
38. Тузлукова Е.Б. Антигистаминные препараты/ Е.Б. Тузлукова, Н.И. Ильина, Л.В. Лусс // РМЖ. - 2002. - т.10. - С. 269 - 272.
39. Тузлукова Е.Б. Левоцетиризин в терапии крапивницы / Е.Б. Тузлукова // Российский аллергологический журнал. - 2009. - № 2. - С. 63 - 68.

40. Тузлукова Е.Б. Средства для лечения и профилактики аллергии: памятка для фармацевтов и провизоров / Е.Б. Тузлукова. - М.: Фармарус принт медиа, 2006. - 28с.
41. Удвоенная доза кестина 20 в лечении хронической крапивницы: результаты многоцентрового российского исследования эффективности и безопасности / И.В. Данилычева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. - 2007. - № 5. - С. 63-65.
42. Фексофенадин (Телфаст) в лечении хронической крапивницы у детей (мультицентровое исследование) / И.В. Макарова. [и др.] // Аллергология. - 2003. - №2. - С. 21 - 25.
43. Чебуркин А.А. Применение антигистаминных препаратов в педиатрической практике/ А.А. Чебуркин // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2004. - № 2 - 3. - С. 16 - 20.
44. A case report of double-filtration plasmapheresis for the resolution of refractory chronic urticaria / X. Jiang [et al.] // Ther. Apher. Dial. - 2008. -12. - p. 505 - 508.
45. A doubleblind, placebo-controlled investigation of the effect of fexofenadine, loratadine and promethazine on cognitive and psychomotor function / I. Hindmarch [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. - 1999. - 48. - p. 200 - 206.
46. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine / M. Magerl [et al.] // Allergy. - 2007. - 62. - p. 1465 - 1468.
47. Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance and mood / J. C. Verster [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - 111(3). - p. 623 - 627.
48. Advances in therapy with antileukotriene drugs / G. Riccioni [et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. - 2004. - 34. - p. 379 - 387.
49. Altrich M. L. Comparison of the in vivo autologous skin test with in

vitro diagnostic tests for diagnosis of chronic autoimmune urticaria / Michelle L. Altrich, John F. Halsey, Leonard C. Altman // *Allergy and Asthma Proceedings*. - 2009. - vol. 30, No. 1. - p. 28 - 34.

50. Amar S.M. Urticaria / S. M. Amar, S. C. Dreskin // *Prim. Care Clin. Office Pract.* - 2008. - 35. - 141 - 157.

51. Analysis of high-affinity IgE receptor (Fc R1) polymorphisms in patients with aspirin-intolerant chronic urticaria / Nami Palikhe [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* - 2008. - 29. - p. 250 - 257.

52. Antihistamines in urticaria / G. Ring [et al.] // *Clinical and experimental allergy*. - 1999. - 29. - p. 31 - 37.

53. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety / G. Riccioni [et al.] // *Curr. Med. Chem.* - 2007. -14. - p. 1966 - 1977.

54. Aromatic components of food as novel eliciting factors of pseudoallergic reactions in chronic urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2002. - 109. - p. 343 - 351.

55. Asero R. Oral cyclophosphamide in a case of cyclosporin and steroid- resistant chronic urticaria showing autoreactivity on autologous serum skin testing / R. Asero // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2005. - 30. - p. 582 - 583.

56. Asero R. Assessment of histamine-releasing activity of sera from patients with chronic urticaria showing positive autologous skin test on human basophils and mast cells / R. Asero, M. Loriniw, S.U. Chongz // *Clin. Exp. Allergy*. - 2004. - 34.- p. 1111 - 1114.

57. Asero R. Chronic unremitting urticaria: is the use of antihistamines above the licensed dose effective? A preliminary study of cetirizine at licensed and above- licensed doses / R. Asero // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2007. - 32. - p. 34 -38.

58. Autoimmune urticaria. Treatment with methotrexate / P. Montero [et al.] // *Rev. Alerg. Mex.* - 2004. - 51. - p. 167 - 172.

59. Autologous serum therapy in chronic urticaria: Old wine in a new

bottle / A. K. Bajaj [et al.] // Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. - 2008. - 74. - p. 109 - 113.

60. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial / P. Staubach [et al.] // Dermatology. - 2006. - 212. - p. 150 - 159.

61. Bagenstose S.E. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results/ S.E. Bagenstose, L. Levin, J.A. Bernstein // J. Allergy Clin. Immunol. - 2004. - 113. - p. 134 - 140.

62. Bahmer J.A. How do personality systems interact in patients with psoriasis, atopic dermatitis and urticaria? / J. A. Bahmer, J. Kuhl, F. A. Bahmer // Acta Derm. Venerol. - 2007. - vol.87, №4. - p. 317 - 324.

63. Baiardin I., Giardini A. Pasquali M. A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q 2 oL) / I. Baiardin, A. Giardini, M. Pasquali // Allergy. - 2005. - vol. 60. - p. 1073- 1078.

64. Baiardin I., Giardini A., Pasquali M. Quality of life and patients' satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy/ I. Baiardin, A. Giardini, M. Pasquali // Allergy. - 2003.- vol. 58. - p. 621-623.

65. Bakos N., Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria / N. Bakos, M. Hillander // International Journal of Dermatology. - 2003. - 42. - p. 613 - 615.

66. Barbier A. J. Histaminergic Control of Sleep-Wake Cycles: Recent Therapeutic Advances for Sleep and Wake Disorders / A. J. Barbier and M. J. Bradbury // CNS & Neurological Disorders. - 2007. - 6. - p. 31 - 43.

67. Baxi S. Urticaria and angioedema / S. Baxi, C. Dinakar // Immunol. Allergy Clin. North. Am. - 2005. - vol. 25, №2. - p. 353 - 367.

68. Bealer S. L. Stimulation of central and systemic oxytocin release by histamine in the paraventricular hypothalamic nucleus: evidence for an interaction with norepinephrine / S. L. Bealer, W. R. Crowley // Endocrinology.

- 1999. - 140. - p. 1158 - 1164.

69. Belliveau P.P. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody/ P.P. Belliveau // *MedGenMed.* - 2005. - 27. - p. 7 - 27.

70. Bernstein J.A Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide / J.A. Bernstein, S.M. Garramone, E.G. Lower // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* - 2002. - 89. - p. 212 - 214.

71. Blandina P. Acetylcholine, histamine and cognition: two sides of the same coin / P. Blandina [et al.] // *Learn. Mem.* - 2004. - 11. p. 1 - 8.

72. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria / M. Boguniewicz // *Allergy and Asthma Proceedings.* - 2008. - vol. 29, No. 5. - p. 433 - 438.

73. Botto N.C. Solar urticaria / N.C. Botto, E.M. Warshaw // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2008. - vol. 59, № 6. - p. 909 - 920.

74. Bower E.A. The effects of single-dose fexofenadine, diphenhydramine, and placebo on cognitive performance in flight personnel / E. A. Bower, J. L. Moore,

M. Moss // *Aviat. Space Environ. Med.* - 2003. - 74. - p. 145 - 152.

75. Boyce J.A. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE /J.A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2006. - 117. - p.1415 - 1418.

76. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role for eosinophilic granulocytes? /

A.Kerstan [et al.] // *British Journal of Dermatology.* - 2005. - 153. - p. 435 - 439.

77. Candida spp. colonization and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria / M. C. Ergon [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology.* - 32. - p. 740 - 743.

78. Central effects of fexofenadine and cetirizine: Measurement of psychomotorperformance, subjective sleepiness and brain histamine H1 receptor occupancy using HC-doxepin-positron emission tomography / M. Tashiro [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* - 2004. - 44. - p. 890 - 900.
79. Chronic urticaria: a role for newer immunomodulatory drugs? / A. Tedeschi [et al.] // *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2003. - 4. - p. 297 - 305.
80. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course / Kanokvalai Kulthanan [et al.] // *Journal of Dermatology.* - 2007. - 34. - p. 294 - 301.
81. Chronic urticaria and angioedema with concomitant eosinophilic vasculitis due to trichinella infection / R. Renner [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* - 2008. - 88. - p. 78 - 79.
82. Chronic urticaria: the autoimmune paradigm / H. Philpott, F. Kette, P. Hissaria [et al.] // *Internal Medicine Journal.* - 2008. - 38. - p. 852 - 857.
83. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema / E. Nettis [et al.] // *British Journal of Dermatology.* - 2003. - 148. - p. 501 - 506.
84. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria / B. Irinyi [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2007. - 144. - p. 217 - 225.
85. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients / E. Toubi [et al.] // *Allergy.* - 2004. - 59. - p. 869 - 873.
86. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study / A. Katsarou-Katsari [et al.] // *JEADV.* - 2008. - 22. - p. 1405 - 1411.
87. Clinical features and natural history of physical urticaria in children / G. Khakoo [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* - 2008. - 19. - p. 363 - 366.
88. Comparative study of acute effects of single doses of fexofenadine, loratadine, dichlorpheniramine and placebo on psychomotor function in healthy

volunteers / H. Kamei [et. al.] // Human Psychopharmacol. - 2003. - 18 (8). - p. 611- 618.

89. Comparison of the efficacy of levocetirizine 5 mg and desloratadine 5 mg in chronic idiopathic urticaria patients / P.C. Potter [et al.] // Allergy. - 2009. - 64. - p. 596 - 604.

90. Comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy in chronic idiopathic urticaria / E. Bulbul Baskan [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. - 2004. - 15. - p. 164 -168.

91. Consensus group on newgeneration antihistamines (CONGA): present status and recommendations / S. T. Holgate [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2003. - 33. - p. 1305 - 1324.

92. Davis M.D. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome / M.D. Davis, J.D. Brewer // Immunol. Allergy Clin. North. Am. - 2004.

- 24. - p. 183 - 213.

93. De Benedictis F.M. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmeet needs / F. M. de Benedictis ,D. de Benedictis , G. W. Canonica // Allergy. - 2008. - 63. - p. 1395 - 1404.

94. Deacock S.J. An approach to the patient with urticaria / S.J. Deacock // Clin. Exp. Immunol. - 2008 - vol. 153, №2. - p .151 - 61.

95. Demoly P. Drug allergy diagnosis work up / P. Demoly, J. Bousquet // Allergy. - 2002. - 57 (72). - p. 37 - 40.

96. Desloratadine in combination with montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study/ E. Nettis [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2004. - 34. - p. 1401 - 1407.

97. Devillier P. Inhibition of the histamine-induced weal and flare response: a valid surrogate measure for antihistamine clinical efficacy? / P. Devillier, J. Bousquet // Clinical and Experimental Allergy. - 37. - p. 400 - 414.

98. Dunkley I. Thyroid function in chronic urticaria and angio-oedema / I. Dunkley // *Journal of the royal society of medicine.* - 2003. - 96. - p. 571.
99. EAACI/GA2LEN Task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria / G. N. Konstantinou [et al.] // *Allergy.* - 2009. - vol. 64. - p. 1256 - 1268.
100. EAACI/GA2LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy.* - 2006. - vol. 61. - p. 316 - 320.
101. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy.* - 2009. - vol. 64.- p. 1417 - 1426.
102. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy* - 2009. - 64. - p. 1427 - 1443.
103. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria
/ G. Dawn [et al.] // *British Journal of Dermatology.* - 2003. - 149. - p. 836 - 840.
104. Effect of H1 antihistamines upon the central nervous system / J. Montoro [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - 2006. - Vol. 16, Sup. 1. - p. 24 - 28.
105. Effects of ethanol and promethazine on awareness of errors and judgements of performance / K. Acons [et al.] // *J. Psychopharmacol.* - 2006. - 20. - p. 661-669.
106. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers / E. F. Vuurman // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1994. - 47. - p. 253 - 259.
107. Effects of calcineurin inhibitors on an in vitro assay for chronic urticaria / A. M. Marsland [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* -2005. - 35. - p. 554 - 559.

108. Effects of Fexofenadine, Cetirizine and Diphenhydramine on psychomotor performance in adult healthy volunteer / Seema Gupta [et al.] // J.K. SCIENCE. - 2004. - Vol. 6. - No.4. - p. 201- 205.

109. Effects of Fexofenadine, Diphenhydramine, and Alcohol on driving Performance. A Randomized, Placebo-Controlled Trial in the Iowa Driving Simulator / J.M. Weiler [et al.] // Annals of Internal Medicine. - 2000. - Vol. 132. - № 5. - p. 405 - 407.

110. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria / E. Nettis [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2003. - 112. - p. 212-213.

111. Emanuel M.B. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries/M.B. Emanuel // Clinical and Experimental Allergy. - 1999. - vol. 29. - sup. 3. - p. 1 - 11.

112. Engin B Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapson plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria / B. Engin, M. Ozdemir // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. - 2008. - 22. - p. 481 - 486.

113. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey / T. Zuberbier [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. -2010. - 35. - p. 869 - 873.

114. Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test / E. Magen [et al.] // Helicobacter. - 2007. - 12. - p. 567 - 571.

115. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study / Z. Erbagci // J. Allergy Clin. Immunol. - 2002. - 110. - p. 484-488.

116. Evaluation of treatment satisfaction in children with allergic disease treated with an antihistamine / Marta Ferrer [et al.] // Clin. Drug. Investig. -

2010. - 30 (1). - p. 15 - 34.

117. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood / Lack G. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2003. - 348. - p. 977 - 985.

118. Ferrer M. Chronic urticaria: do urticaria nonexperts implement treatment guidelines? A survey of adherence to published guidelines by nonexperts / M. Ferrer, I. Ja'uregui, J. Bartra // *British Journal of Dermatology.* - 2009. - 160. - p. 823 - 827.

119. First M.R. First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus / M.R. First // *Ther. Drug Monit.* - 2008. - 30. - p. 159 - 166.

120. First-generation H1 antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990-2005 / A. Sen [et al.] // *Aviat. Space. Environ. Med.* - 2007. - 78. - p. 514 - 522.

121. Fixed solar urticaria with delayed onset / U. Wessendorf [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2008. - vol. 60, № 4. - p. 695 - 697.

122. Food-additive-induced urticaria: a survey of 838 patients with recurrent chronic idiopathic urticaria / G. Di Lorenzo [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2005. - 138. - p. 235 - 242.

123. Fromer L. Treatment options for the relief of chronic idiopathic urticaria symptoms / L. Fromer // *South Med. J.* - 2008. - 101. - p. 186 - 192.