

УДК 616.34/.35002053.3/.5

О.М. Охотнікова¹, А.А. Романчук¹, О.М. Грищенко²

Хронічна кропив'янка і запальні захворювання кишечника — чи варто шукати далі?

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 6(118): 55-60. doi 10.15574/SP.2021.118.55

For citation: Okhotnikova OM, Romanchuk AA, Grishchenko OM. (2021). Chronic urticaria and inflammatory bowel disease — is it worth looking further? Modern Pediatrics. Ukraine. 6(118): 55-60. doi 10.15574/SP.2021.118.55.

Хронічна кропив'янка є поширеною хворобою, що може зрідка зустрічатися при запальних захворюваннях кишечника. Цей випадок привертає увагу до спільного патогенезу між аутоімунними та аутозапальними захворюваннями та необхідності ретельної диференційної діагностики і подальших досліджень, що можуть значно вплинути на вибір тактики лікування.

Клінічний випадок. Дівчинка, 9 років, з хронічною кропив'янкою від народження і періодичними епізодами лихоманки й кон'юнктивіту обстежена в педіатричному відділенні Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ». На підставі негативних результатів визначення сироваткового рівня імуноглобулінів А до гліадину та ендомізію виключено целіакію, а також за допомогою сучасних методів алергодіагностики (шкірні прік-тести, холодова проба, молекулярна алергодіагностика, елімінаційна дієтодіагностика) виключено вплив різноманітних алергенів. У дівчинки виявлено хронічну ідіопатичну кропив'янку із запальним захворюванням кишечника з призначенням пробного лікування кетатифеном, біластином і месалазином. Через скарги на періодичний висип та лихоманку на тлі зазначеної терапії повторно проаналізовано анамнез хвороби і відправлено матеріал на генетичне секвенування, яке дало змогу змінити діагноз на аутозапальне захворювання і призначено терапію — щоденне введення анакінри. Відтоді в дитини більше не було періодичної фебрильної лихоманки або кропив'янки, а рівень маркерів запалення нормалізувався.

Висновки. Цей клінічний приклад цікавий складним діагностичним пошуком, коли поєднувалася хронічна кропив'янка і запальні захворювання кишечника без ефекту на терапію, що примусило переглянути діагноз, який виявився ще більш рідкісним і був остаточно підтверджений методом секвенування геному — аутозапальне захворювання — кропірін-асоційований періодичний синдром. Але незважаючи на те, що діагноз став іншим, цікаво, що на тлі застосування месалазину стан дівчинки все ж трохи поліпшився: рідше турбували уртикарний висип і лихоманка на фоні висипу. Це може свідчити про деякі спільні патогенетичні особливості перебігу запалення в кишечнику і хронічної ідіопатичної кропив'янки, що має безперечний науковий і практичний інтерес.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кропив'янка, запальні захворювання кишечника, аутозапальні хвороби, кропірін-асоційований періодичний синдром, інтерлейкін-1, біопрепарати, анакінра.

Chronic urticaria and inflammatory bowel disease — is it worth looking further?

O.M. Okhotnikova¹, A.A. Romanchuk¹, O.M. Grishchenko²¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv²National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT», Kyiv, Ukraine

Chronic urticaria is a common disease that also occurs against the background of inflammatory bowel disease. This case draws attention to the common pathophysiology between autoimmune and autoinflammatory diseases and the need for careful differential diagnosis and further research, which can significantly influence the choice of treatment tactics.

Clinical case. An 9-year-old girl with chronic urticaria from birth and recurrent episodes of fever and conjunctivitis was examined at the pediatric ward of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT». On the basis of negative results of determination of serum level of immunoglobulins A to gliadin and endomysia celiac disease is excluded, and also by means of modern methods of allergodiagnosics (skin prick-tests, cold test, molecular allergodiagnosics, elimination dieto-diagnosics) influence of various is excluded. The girl was diagnosed with chronic idiopathic urticaria with inflammatory bowel disease with trial treatment with ketatifin, bilastine and mesalazine. Due to complaints of recurrent rashes and fever on the background of this therapy, the anamnesis of the disease was re-analyzed and the material was sent for genetic sequencing, which allowed to change the diagnosis to auto-inflammatory disease and prescribed therapy — daily administration of anakinra. Since then, she no longer has recurrent febrile fever or urticaria, and the level of markers of inflammation has returned to normal.

Conclusions. This clinical example is interesting for a complex diagnostic search, when a combination of chronic urticaria and inflammatory bowel disease was observed without effect on therapy, which forced to reconsider the diagnosis, which turned out to be even rarer and was finally confirmed by genome sequencing. But despite the fact that the diagnosis was different, it is interesting that on the background of taking mesalazine the girl's condition still improved slightly: became less likely to bother urticarial rash and fever on the background of the rash, which may indicate some common pathogenetic features of inflammation in intestines and chronic idiopathic urticaria, which has an indisputable scientific and practical interest.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies. No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: urticaria, inflammatory bowel disease, autoinflammatory diseases, interleukin-1, Biologics, anakinra.

Хроническая крапивница и воспалительные болезни кишечника — нужно ли искать дальше?

Е.М. Охотникова¹, А.А. Романчук¹, О.М. Грищенко²¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев²Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев, Украина

Хроническая крапивница — распространенная болезнь, редко развивающаяся при воспалительных заболеваниях кишечника. Данный случай привлекает внимание к общим звеньям патогенеза различных по этиологии процессов — аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний и необходимости тщательной дифференциальной диагностики с генетическими исследованиями, которые могут значительно повлиять на выбор тактики лечения.

Клинический случай. Девочка, 9 лет, страдающая хронической крапивницей с рождения и периодическими эпизодами лихорадки и конъюнктивита, в дальнейшем была обследована в педиатрическом отделении Национальной детской специализированной больницы «ОХМАТДЕТ». На основании негативных

результатов сывороточного уровня иммуноглобулинов А к глютину и эндомицию исключена целиакия. Благодаря применению современных методов аллергодиагностики (кожные прик-тесты, молекулярная аллергодиагностика, холодовая проба, элиминационная диетодиагностика) исключено влияние аллергенов. С учетом сочетания хронической идиопатической крапивницы и воспалительного заболевания кишечника назначено пробное лечение кетати-феном, биластином и месалазином. В связи с отсутствием эффекта данной терапии повторно проанализирован анамнез болезни, что позволило заподоз- рить аутовоспалительный процесс и провести генетическое исследование (секвенирование), которое подтвердило диагноз варианта аутовоспалительной болезни — криопирин-ассоциированного периодического синдрома — и изменило терапию — ежедневное введение анакинры. С тех пор у девочки боль- ше не было периодической фебрильной лихорадки или крапивницы, а уровни маркеров воспаления нормализовались.

Выводы. Данный клинический случай интересен сложным диагностическим поиском в связи с редкостным сочетанием хронической крапивницы и воспа- лительного заболевания кишечника, что сопровождалось низким эффектом терапии Н1-блокаторами гистамина и месалазина и заставило пересмотреть диагноз. С помощью метода секвенирования генома окончательно установлен диагноз крипирин-ассоциированного периодического синдрома. Тем не менее, интересен тот факт, что на фоне приема месалазина состояние девочки все же немного улучшилось: стали реже беспокоить эпизоды крапивницы и лихорадки, что, возможно, обусловлено некоторыми общими механизмами воспалительного процесса в кишечнике и коже, что представляет несомнен- ный научный и практический интерес.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. На проведение исследований получено информированное согласие родителей ребенка.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: крапивница, воспалительные заболевания кишечника, аутовоспалительные болезни, крипирин-ассоциированный синдром интерлей- кин-1, биопрепараты, анакинра.

Вступ

Кропив'янка (від лат. *urtica* — кропива) — загальна назва групи захворювань, основним клінічним симптомом яких є транзи- торні сверблячі пухири різного розміру від кіль- кох міліметрів до 10 і більше сантиметрів, що чітко контуровані та здіймаються над поверхню шкіри. Елементи висипу можуть поширюватися на всю поверхню тіла. Важли- вими властивостями пухиря, що мають діагно- стичне значення, є його швидка, іноді миттєва, поява, короткочасність існування (до 24 год) і зворотність без залишкових проявів [18]. Кро- пив'янка може виникати окремо (приблизно у 40% хворих) або в поєднанні з ангіоневротич- ним набряком (приблизно у 50% дітей) [18]. Ангіонабряк (гострий ангіонабряк, набряк Квінке) вважають одним із варіантів кро- пив'янки, при якому набряк поширюється на глибші шари дерми або підшкірну основу. Він характеризується набряком (інколи рецидив- ним) окремих ділянок шкіри і слизових оболо- нок, що гостро виникає і спонтанно зникає [2,18]. Його поділяють на спадковий, набутий, пов'язаний з алергічними реакціями та ідіопа- тичний. Дегрануляція і вивільнення гістаміну опасистими клітинами (мастоцитами) та базо- філами призводить до еритеми й набряку, які характерні для кропив'янки та ангіоневротич- ного набряку.

Результати досліджень [2,18] показали, що в механізмах розвитку кропив'янки та ангіоне- вротичного набряку значне місце посідають аутоімунні процеси. Ці стани пов'язані з інши- ми аутоімунними захворюваннями, такими як аутоімунне захворювання щитоподібної залози і целиакія [2,18]. Хронічна кропив'янка та ангіоневротичний набряк можуть зумовлю- ватися реакціями на їжу, ліки, антигени довікл-

ля та інфекцію *Helicobacter pylori*, але етіологія для більшості хворих залишається невідомою. Однак навіть для цих ідіопатичних форм хро- нічної кропив'янки вважається, що основний механізм — це аутоімунні процеси [12,18,20].

До 30–50% хворих на хронічну кропив'янку мають аутоантитіла до α -ланцюга рецептора високої спорідненості до IgE (Fc ϵ RIa). Вважа- ється, що ці аутоантитіла зшивають рецептори IgE, тому активують інфільтруючі базофіли та мастоцити шкіри, що і призводить до вивіль- нення гістаміну [12,18,20].

Крім того, інші циркулюючі медіатори можуть відігравати роль в активації мастоци- тів, а дослідження вивільнення гістаміну пока- зали збільшення прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-12p70, TNF- α , IL-6, IL-10 та IL-17, при хронічній ідіопатичній кро- пив'янці [6,10].

Запальні захворювання кишечника, до яких належить хвороба Крона і виразковий коліт, — рецидивні хвороби, при яких спостерігається хронічне аутоімунне запалення різних відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Хвороба Крона є захворюванням з аутоімунною і, за деякими даними, аутозапальною участю; є дані про зміну середовища цитокінів, що приз- водить до запалення слизової оболонки. Хоча точний механізм хвороби Крона й досі остато- чно не визначений, останні дослідження показа- ли, що продукція Т-клітин певними цитокіна- ми відіграє значну роль у патогенезі хвороби Крона [1,3,11,19,21].

Ретельний огляд літератури виявив дуже мало повідомлень про випадки кропив'янки або ангіоневротичного набряку, пов'язані із запальними захворюваннями кишечника. Сюди входять випадки спадкового ангіоневро- тичного набряку, асоційованого з хворобою

Крона [7,8], ангіоневротичний набряк тонкої кишки, що маскується під хворобу Крона [4,13], і окремих випадок хронічної кропив'янки без ангіоневротичного набряку в пацієнта, в якого згодом діагностували хворобу Крона [14]. Були також повідомлення про випадки хронічної кропив'янки і виразкового коліту [16]. А також відомий випадок хронічної ідіопатичної кропив'янки з ангіоневротичним набряком, що супроводжувався хворобою Крона, який успішно вилікували засобами проти тумор-некротичного фактора TNF- α [9].

Однією з можливих загальних проблем у патогенезі хронічної ідіопатичної кропив'янки та хвороби Крона є порушення рівня цитокінів, зокрема, IL-17 та TNF- α . IL-17. Це цитокіни, отримані з Т-клітин, які стимулюють різні клітини щодо секреції цитокінів і хемокинів, тому відіграють важливу роль у багатьох аутоімунних захворюваннях [1]. Th17 CD4+ Т-клітини продукують окремий набір цитокінів (IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22 та IL-26), які посилюють імунний захист. IL-17A відіграє роль у розширенні та рекрутингу вроджених імунних клітин (нейтрофілів) і взаємодіє з лігандами, подібними до давальницьких рецепторів, IL-1 β та TNF- α для посилення запальних реакцій. IL-17F індукує секрецію інших запальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8 та LIF (лейкеміїєнгібітний фактор). Показано, що кількість позитивних клітин IL-17A збільшується в запаленій слизовій оболонці хворих на запальні захворювання кишечника [11], а експресія мРНК IL-17F підвищується у слизовій оболонці осіб із хворобою Крона [3].

Періодичний синдром, асоційований з кріопірином (CAPS) — це спектр аутозапальних захворювань, обумовлений аутосомно-домінантними мутаціями в гені NLRP3, що призводить до надмірної секреції IL-1. CAPS характеризується системним та органом запаленням, що має ризик непоправних пошкоджень, у тому числі сенсоневральну втрату слуху, ниркову недостатність, гідроцефалію та деформацію скелета [23].

Для діагностики CAPS I. Tuity та I. Аксентієвич запропонували три передумови генетичного тестування: I) докази системного запалення (підвищення С-реактивного білка — СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та амілоїд сироватки А (SAA)); II) імовірне моногенне захворювання; III) правдоподібний причинний ген-кандидат. Хвороби з багатофакторною спадковістю мають численні фактори, у тому

числі фактори навколишнього середовища, чинять накопичувальний вплив на хворобу. Тому генетичне тестування не може визначити багатофакторних захворювань. У більшості випадків аутозапальні хвороби мають сильний генетичний фон із мутаціями окремих генів. Однак вони можуть мати полігенне або багатофакторне походження з впливом навколишнього середовища на модуляцію фенотипу [22].

Нижченаведений випадок привертає увагу до спільних механізмів патогенезу аутоімунних і аутозапальних захворювань та необхідності ретельної диференційної діагностики й подальших досліджень, що можуть призвести до зміни діагнозу і значно вплинути на вибір тактики лікування.

Клінічний випадок

Дівчинка, віком 9 років, госпіталізована до педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ» зі скаргами на уртикарний висип на шкірі тіла й обличчя, періодичний біль у колінних суглобах, підвищення температури тіла до 39°C, часті епізоди почервоніння очей. За результатами збору анамнезу відмічено поліпшення стану і зменшення періодичності висипу та лихоманки влітку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Дівчинка народилася від III вагітності, II пологів на 39-му тижні (II вагітність закінчилася викиднем на 2-місячному терміні). Маса тіла при народженні — 2850 г, довжина — 49 см. У першу добу після народження з'явився уртикарний висип по всьому тілі. На першому році життя — функціональні розлади кишечника, atopічний дерматит.

У віці 1 рік — гострий пієлонефрит із дизурією (дилатація сечоводу) з частими загостреннями. Пізніше урологами встановлено діагноз «Двобічний гідронефроз». З 6 років епізоди висипу перебігали з лихоманкою тривалістю 3–5 днів із різною періодичністю, артралгіями і двобічним кон'юнктивітом і частими ознаками запалення в периферичній крові: лейкоцитоз, прискорена ШОЕ. У зв'язку з чим проведено стаціонарне лікування у травматологічному відділенні з приводу артралгії лівого кульшового суглоба, неясного генезу. Дитині призначено H1-антигістамінні препарати, але вони не дали будь-якого ефекту. У 8 років дівчинку оглянуто дитячим кардіологом, який

виявив тахікардію і призначив аденозин у дозі 0,01 мг. У 8,5 року дитині проведено спостереження в інфекційній лікарні з приводу вітряної віспи середньої тяжкості, реактивного гепатиту, ентеробіозу, рецидивної кропив'янки. Загрозлива щодо системного захворювання сполучної тканини, не уточненого.

У 9 років дівчинку вперше обстежено в педіатричному відділенні НДСЛ «ОХМАТДИТ». На момент госпіталізації виявлено лихоманку до 39°C, на шкірі — еритематозний плямистий висип із нерівними краями по всьому тілі, склерит обох очей, артрит колінних суглобів.

Дитині проведено повне клініко-лабораторне обстеження. За результатами лабораторних досліджень виявлено лейкоцитоз з нейтрофіліозом, прискорення ШОЕ, підвищення СРБ, диспротеїнемію з підвищенням гамма-фракції, підвищення IgG і IgE. Фекальний кальпротектин — 751,4 мкг/г (нормальні значення — до 50 мкг/г). Проведено обстеження, результати якого такі:

Антитіла до гліадину (дезаміновані пептиди) IgA — 9,0 одиниць/мл — сумнівний.

Антитіла до гліадину (дезаміновані пептиди) IgG — 0,6 одиниць/мл — негативний.

Антитіла до ендомізію IgA — 10 одиниць/мл — негативний.

Антитіла до ендомізію IgG — 10 одиниць/мл — негативний.

Фіброезофагогастроуденоскопія (ФЕГДС) та ілеоколоноскопія — візуально слизова оболонка інтактна. Біопсія — ознаки неспецифічного запалення у всіх відділах ШКТ.

Консультована дитячим алергологом, к.мед.н., доцентом кафедри педіатрії № 1: проведено проби і виключено вплив харчових алергенів та алергенів навколишнього середовища.

Усі клінічні прояви зникли через 2 дні перебування в лікарні.

Діагноз при виписці: «Хронічна ідіопатична кропив'янка. Запальне захворювання кишечника, неklasифіковане». Призначено лікування: елімінаційна дієта з виключенням білків коров'ячого молока і глютен-вмісних продуктів на 3 місяці, біластин — 10 мг 1 раз на добу протягом 1 місяця, кетотифен — 1 мг 2 рази на добу протягом 3 місяців, месалазин — 50 мг/кг 1 раз на добу тривало.

Повторна госпіталізація через 7 місяців: елімінаційна дієта, біластин і кетотифен ефекту не мали, на тлі лікування месалазином стан дити-

ни трохи поліпшився — уртикарний висип став рідшим, але не зник повністю, знизилася частота лихоманки на тлі висипу. Дитина пройшла додаткове лабораторне й інструментальне обстеження.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: калікоз лівої нирки.

УЗД щитоподібної залози: залоза розміщена типово з чітким рівним контуром, середньої ехогенності з одиничним гіпоехогенним, чітко відмежованим вузлом 1,5x1x3 мм. Об'єм залози — нормальний.

Ехо-КГ: Порожнини, стінки серця — у нормі. Фаза викиду лівого шлуночка — 64% — скоротливість міокарда хороша. На клапані легеневої артерії — фізіологічний зворотний тік. Кровотік черевної аорти — пульсуючий. Додаткова хорда в порожнині лівого шлуночка.

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $25,6 \times 10^9$ /л, лімфоцити — 14%, сегментоядерні нейтрофіли — 74%, паличкоядерні нейтрофіли — 8%, тромбоцити — 431×10^9 /л, еритроцити — $5,07 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін — 129 г/л, гематокрит — 0,395, ШОЕ — 31 мм/год.

Імунологічне дослідження субпопуляцій лімфоцитів периферійної крові: на тлі лімфоцитозу збільшені всі основні субпопуляції лімфоцитів — без порушення співвідношення CD4+/CD8+. Значно збільшений вміст натуральних кілерів ($0,7 \times 10^9$ /л).

Протеїнограма: Albumin — 54,2% <, Alpha — 13,4% >, Alpha2 — 11,9%, Beta — 11,2%, Gamma — 19,3% >.

Рівень імуноглобулінів: IgA — 2,31 г/л > (при віковій нормі 0,53–2,04), IgM — 1,33 г/л (0,31–1,79), IgG — 16,90 г/л > (при віковій нормі 6,98–15,60).

Прокальцитонін — 0,037 нг/мл, СРБ — 37,9 мг/л, SAA — 149 мг/л (норма — до 10).

Аудіограма (02.07.2020): двобічне симетричне ураження звукосприймального і провідного апарату.

У зв'язку з відсутністю достатнього ефекту від стандартної терапії, наявності високих запальних маркерів, збільшення в 15 раз амілоїдного білка А, даних аудіограми запідозрено аутозапальне захворювання і запрошено на консультацію дитячого імунолога, професора, д.мед.н, завідувача кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика Волоху А.П., за сприяння якої матеріал спрямовано на генетичне секвенування.

Через 2 місяці після аналізу генів повторне стаціонарне лікування в педіатричному відділен-



Рис. Порівняльна картина уртикарного поширеного висипу на нижніх кінцівках та спині та її зникнення на тлі введення анакінри

ні НДСЛ «ОХМАТДИТ». Діагноз: «Аутозапальне захворювання: кріопірин-асоційований періодичний синдром (CAPS), мутація NLPR3-гена. Двобічна сенсоневральна прихлугуватість».

Консультувана повторно імунологом Ю.С. Степановським, який призначив біологічну терапію — антагоніст рецептора IL-1 кінрет (анакінра): 1 ін'єкція підшкірно щодня довічно. За можливості і наявності препарату можна перейти на іларіс (канакінумаб) 1 раз на 8 тижнів підшкірно, що більш зручно для пацієнта. Після 1-ї ін'єкції стан дитини миттєво поліпшився: зникли висип і лихоманка. На фото (рис.) — результат лікування відразу після введення анакінри (фото надані зі згоди пацієнтки і батьків).

Загальний аналіз крові: лейкоцити — $10,2 \times 10^9/\text{л}$, лімфоцити — 61%, сегментоядерні нейтрофіли — 22%, паличкоядерні нейтрофіли — 1%, еозинофіли — 7%, тромбоцити — $539 \times 10^9/\text{л}$, еритроцити — $5,26 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін — 117 г/л, гематокрит — 36,7%, ШОЕ — 14 мм/год. Загальний білок — 79 г/л, СРБ — 7,2 мг/л.

На цей момент дитина отримує постійну терапію анакінрою і веде нормальний спосіб життя, з часу введення першої ін'єкції прояви захворювання більше не турбують.

Обговорення

Хоча існують чіткі відмінності між аутозапальними та аутоімунними захворюваннями, але такі патології мають багато спільного. При обох групах хвороб основні патологічні процеси спрямовані проти власного організму. Вони системні, включають опорно-руховий апарат, обидва включають моногенні та полігенні захворювання. Вроджена імунна система відіграє роль в активації адаптаційної імунної системи клітинами, що представляють антиген. Таким чином, вроджена імунна система може

викликати реакцію В- і Т-клітин, а явна або тривала активація вродженого імунітету — призвести до аутоімунних захворювань [17,24,25]. Ще однією важливою ланкою між адаптивним і вродженим імунітетом є IL-1 β . Це одна з основних молекул ефектора, що стимулює запальні процеси, а також діє на клітини-ефектори адаптивної імунної системи, В- і Т-клітини [5]. Подібності та зв'язки між ними викликали дискусію, чи слід розглядати аутозапальні і аутоімунні захворювання як єдину групу хвороб, що складаються з тривожного спектра імунологічних відхилень із запальними синдромами на одному кінці та аутоімунними хворобами — на іншому. У цій моделі континууму імунологічні процеси згруповані за певним спектром із різним ступенем залучення адаптивних і вроджених компонентів імунітету. Вони класифікуються за спектром як аутозапальні захворювання, полігенні аутозапальні стани, хвороби змішаного характеру або полігенні аутоімунні стани та аутоімунні хвороби [15].

Висновки

Наведений випадок цікавий складним діагностичним пошуком, оскільки навіть при відомих рідкісних випадках поєднання хронічної кропив'янки і запальних захворювань кишечника довелося шукати інший, новий, ще більш рідкісний діагноз, підтверджений методом секвенування геному. Але незважаючи на це, цікаво, що на тлі терапії месалазину стан дівчинки дещо поліпшився — рідше турбували уртикарний висип і лихоманка на тлі висипу, це може свідчити про деякі спільні механізми запалення в кишечнику і при хронічній ідіопатичній кропив'янці, тому викликає науковий інтерес і потребує подальших досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Andoh A, Yagi Y, Shioya M, Nishida A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. (2008). Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 14: 5154–5161.
- Banerji A, Sheffer AL. (2009). The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 30: 11–16.
- Bene L, Falus A, Baffy N, Fulop AK. (2011). Cellular and molecular mechanisms in the two major forms of inflammatory bowel disease. *PatholOncolRes.* 17: 463–472.
- Burak KW, May GR. (2000). C1 inhibitor deficiency and angioedema of the small intestine masquerading as Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 14: 349–451.
- Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, Ghirardello A, Iaccarino L, Punzi L. (2012). Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun. Rev.* 12: 22–30.
- Dos Santos JC, Azor MH, Nojima VY, Lourenco FD, Prearo E, Maruta CW, Rivitti EA, da Silva Duarte AJ, Sato MN. (2008). Increased circulating pro-inflammatory cytokines and imbalanced regulatory T-cell cytokines production in chronic idiopathic urticaria. *Int Immunopharmacol.* 8: 1433–1440.
- Farkas H, Gyenyey L, Nemesanszky E, Kaldi G, Kukan F, Masszi I, Soos J, Bely M, Farkas E, Fust G et al. (1999). Coincidence of hereditary angioedema (HAE) with Crohn's disease. *Immunol Invest.* 28: 43–53.
- Freeman HJ. (2000). Hereditary angioneurotic edema and familial Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 14: 337–339.
- Habal F, Huang V. (2012). Angioedema associated with Crohn's disease: Response to biologics. *World J Gastroenterol.* 18 (34): 4787–4790.
- Hermes B, Prochazka AK, Haas N, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. (1999). Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 103: 307–314.
- Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L. (2011). Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 140: 957–965.
- Kaplan AP, Greaves M. (2009). Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 39: 777–787.
- Malcolm A, Prather CM. (1999). Intestinal angioedema mimicking Crohn's disease. *Med J Aust.* 171: 418–420.
- Mansueto P, Carroccio A, Corsale S, Di Lorenzo G, Di Prima L, Pirrone G, Florena AM, Di Fede G. (2009). Chronic urticaria as a presenting symptom of Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* Epub ahead of print.
- McGonagle D, MF. (2006). McDermott. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 3: 297.
- Naimeh LG, Muller BA. (2001). Chronic urticaria in a 17-year-old patient with a past history of bowel disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 86: 511–516.
- Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PAT, Czaikoski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. (2017). Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med.* 15: 36.
- Okhotnikova OM, Mellina KV. (2015). Кропив'янка та ангіонабріак у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 1 (80): 5–15.
- [Okhotnikova OM, Mellina KV. (2015). Кропив'янка та ангіонабріак у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 1 (80): 5–15].
- Peyrin-Biroulet L, Desreumaux P, Sandborn WJ, Colombel JF. (2008). Crohn's disease: beyond antagonists of tumour necrosis factor. *Lancet.* 372: 67–81.
- Philpott H, Kette F, Hissaria P, Gillis D, Smith W. (2008). Chronic urticaria: the autoimmune paradigm. *Intern Med J.* 38: 852–857.
- Strober W, Fuss IJ. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 140: 1756–1767.
- Touitou I, Aksentijevich I. (2019). Genetic approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases, in: Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A. *Textb. Autoinflammation.* Springer International Publishing. Cham: 225–237.
- Twilt M, Benseler SM. (2019). Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS). In: Efthimiou P. *Auto-Inflammatory Syndromes.* Springer, Cham.
- Waldner H. (2009). The role of innate immune responses in autoimmune disease development. *Autoimmun. Rev.* 8: 400–404.
- Wang L, Wang FS, ME. (2015). Gershwin. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 278: 369–395.

Відомості про авторів:

Охотнікова Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6; тел. (044) 236-21-97. <https://orcid.org/0000-0003-2498-0560>.

Романчук Анастасія Анатоліївна — аспірант каф. педіатрії №1 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 6. <https://orcid.org/0000-0003-1209-8562>.

Грищенко Оксана Миколаївна — зав. педіатричного відділення НДСЛ «ОХМАТДИТ». Адреса: м. Київ, вул. Чорновола, 28/1.

Стаття надійшла до редакції 09.07.2021 р., прийнята до друку 09.10.2021 р.