

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://adair.elpub.ru/>

В НОМЕРЕ:

РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ
АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ
ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D НА
БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
С БЫСТРЫМ
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ
ЭФФЕКТОМ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО
БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА
У ПОДРОСТКА

СИНДРОМ ЯКОБСЕНА: ОТЧЕТ
О КЛИНИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ

НОМЕР 1 (76) МАРТ 2024
NUMBER 1 (76) MARCH 2024



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

1⁽⁷⁶⁾ 2024

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 1 (76), март 2024 г.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию. Журнал основан в 2003 году. С 2003–2004 гг. носил название «Научно-практический журнал Аллергология и иммунология в педиатрии». В 2004 году переименован и носит название «Аллергология и иммунология в педиатрии».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕЧАТНЫЙ ОРГАН АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

Учредитель и издатель:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел.: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор

Ю. С. Смолкин, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент АДАИР, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Н. А. Лян, к.м.н., ведущий научный сотрудник, ГАУЗ МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва, Россия

Главный научный консультант

И. И. Балаболкин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия

Научный консультант

Р. Я. Мешкова, д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Заместитель научного консультанта

С. С. Масальский, к.м.н., ответственный секретарь АДАИР, Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Москва, Россия

Редакционная коллегия

Э. Б. Белан — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Р. А. Белолова** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; **О. В. Борисова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Е. А. Бородулина** — д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой физиотриатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Булгакова** — д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; **М. А. Додохова** — д.м.н., заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Жестков** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **О. В. Зайцева** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; **И. Н. Захарова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **А. В. Караулов** — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **И. В. Кондратенко** — д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; **Н. Г. Короткий** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Корсунская** — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; **И. М. Котиева** — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Кудряшева** — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **Л. В. Лусс** — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; **С. Г. Макарова** — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия; **Т. Г. Маланичева** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Маложинская** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** — д.м.н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачёва** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунбит** — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; **Д. Ю. Овсянников** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **А. Н. Пампура** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **Д. В. Печуров** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **О. Б. Тамразова** — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; **Р. Ф. Хакимова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **М. А. Хан** — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; **А. А. Чебуркин** — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **Э. В. Чурыкина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — д.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шурич** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Редакция журнала

«Аллергология и Иммунология в Педиатрии» 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, офис 9, Тел.: 8(495) 225-71-04
Факс: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Аллергология и Иммунология в Педиатрии», <https://adair.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-13>). Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические и медицинские науки). С 1.01.2024 присвоен K2 сроком на 3 года.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.03.2024 г. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons  Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 76 • Number 1 • March 2024

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum). The journal was founded in 2003. From 2003–2004 it was called Scientific and Practical Journal of Allergology and Immunology in Pediatrics. From 2004 to the present time it is called «Allergology and Immunology in Pediatrics». The journal is published 4 times a year.

OFFICIAL JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Founder and publisher of the journal:

Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russian Federation, phone: +7 495 2257104, www.adair.ru • adair@adair.ru

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief

Smolkin Yuri S., Dr. of Sci., professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-president APAIR, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Associate Editor

Lyan Natalya A., Cand. of Sci., Leading Research Associate, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., Dr. of Sci., professor, corresponding member of RAS, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Deputy Scientific Consultant

Masalskiy Sergey S., Cand. of Sci., APAIR Secretary, Physician, Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Moscow, Russian Federation

Editorial Board

Belan Eleonora B. — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Belovolova Rozaliya A.** — Dr. of Sci., Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Borisova Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Borodulina Elena A.** — Dr. of Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Bulgakova Vilya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Chebуркин Andrei A.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Churyukina Ella V.** — Cand. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Dodokhova Margarita A.** — Dr. of Sci., Head of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Karaulov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Khakimova Rezeda F.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Khan Maya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Kondratenko Irina V.** — Dr. of Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Korotky Nikolay G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Korsunskaya Irina M.** — Dr. of Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Kotieva Inga M.** — Dr. of Sci., assistant professor, Vice-Rector for Scientific Affairs, Professor of the department Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Kudryavtseva Asya V.** — Dr. of Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Luss Ludmila V.** — Dr. of Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Macharadze Dali** — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky Rosptrebnadzor, Moscow, Russian Federation; **Makarova Svetlana G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Malanicheva Tatiana G.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maluzhinskaya Natalia V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Markova Tatiana P.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnosics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Migacheva Natalya B.** — Dr. of Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Munblit Daniil B.** — Dr. of Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Ovsyannikov Dmitry U.** — Dr. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Pampura Alexander N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Pechukurov Dmitry V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of childhood diseases, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Revyakina Vera A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Shevtsov Maxim A.** — Dr. of Sci., FSBEI HE L.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Shurin Michael** — Dr. of Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Smimova Galina I.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Tamrazova Olga B.** — Dr. of Sci., professor, Department of Dermatovenerology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Zakharova Irina N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Zaytseva Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Zhestkov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Postal address:

«Allergology and Immunology in Pediatrics» 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia, phone: 8(495) 225-71-04
Fax: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

The Editorial Board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics»

The journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» is registered with the Ministry of Press, Broadcasting and Mass Communications Russian Federation. Registration number: PI No. 77-17742 dated March 9, 2004. The magazine was printed in the printing house of JSC «PFOP», Russia, 142100, Podolsk, Revolutionary avenue, 80/42. Edition: 1000 copies. The issue is signed for publication: March 20, 2024. The journal materials are distributed under a Creative Commons license.

The magazine is published 4 times a year. A subscription to the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» can be issued at any post office in Russia.

The subscription index of the publication is 47432. The price is free.

ОБЗОР

- РОЛЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ
Мачарадзе Д. Ш., Рассанова Е. А., Руженцова Т. А., Галанина А. В., Малышев В. С.5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D НА БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ
Белых Н. А., Пизнор И. В., Никифоров А. А., Никифорова Л. В.12

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
С БЫСТРЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ЭФФЕКТОМ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА У ПОДРОСТКА
Чурюкина Э. В., Портняга Е. А.20
- СИНДРОМ ЯКОБСЕНА: ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ
Барычева Л. Ю., Бачиева Л. И., Козьмова Н. А.27

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПО СЛЕДАМ X ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

- ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ
У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ
*Жужула А. А., Курбатова О. В., Петричук С. В., Парахина Д. В., Сновская М. А., Мовсисян Г. Б., Семикина Е. Л.,
Потапов А. С., Фисенко А. П.*36
- СЕРОТИПОВОЙ СОСТАВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ДОВАКЦИННЫЙ И ПОСТВАКЦИННЫЙ ПЕРИОДЫ
Комягина Т. М., Тряпочкина А. С., Алябьева Н. М., Лазарева А. В., Фисенко А. П.41
- ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ
КРОВИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ВРОЖДЕННОГО ИХТИОЗА
*Купцова Д. Г., Мурашкин Н. Н., Макарова С. Г., Иванов Р. А., Аветисян К. О., Радыгина Т. В.,
Курбатова О. В., Петричук С. В.*44
- АНТИНУКЛЕАРНЫЕ АНТИТЕЛА У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЮ ВИЛЬСОНА
*Курбатова О. В., Жужула А. А., Лапин С. В., Сновская М. А., Козлова Д. И., Петричук С. В., Купцова Д. Г.,
Кузнецова Д. А., Мовсисян Г. Б., Комарова А. Д., Радыгина Т. В., Гуслев А. Б., Холопова И. В., Семикина Е. Л.,
Макарова С. Г., Потапов А. С., Фисенко А. П.*48

REVIEW

- ROLE OF NONSPECIFIC RISK FACTORS IN ATOPIC DERMATITIS
D.Sh. Macharadze, E.A. Rassanova, T.A. Ruzhentsova, A.V. Galanina, V.S. Malyshev 5

ORIGINAL ARTICLES

- THE EFFECT OF VITAMIN D PROVISION ON BIOMARKERS OF INFLAMMATION
 IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN
N. A. Belykh, I. V. Pisnyur, A. A. Nikiforov, L. V. Nikiforova 12

MEDICAL CASES

- A CLINICAL CASE OF ATOPIC DERMATITIS WITH A RAPID POSITIVE EFFECT
 FROM THE USE OF A GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUG IN A TEENAGER
E.V. Churyukina, E.A. Portnyaga 20
- JACOBSEN'S SYNDROME: CASE REPORT
L. Yu. Barycheva, L. I. Bachieva, N. A. Koz'mova 27

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

- FOLLOWING THE X ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION
 OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)**
- DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES
 IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS
*A. A. Zhuzhula, O. V. Kurbatova, S. V. Petrichuk, D. V. Parakhina, M. A. Snovskaya, G. B. Movsisyan, E. L. Semikina,
 A. S. Potapov, A. P. Fisenko* 36
- SEROTYPE DIVERSITY OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* IN CHILDREN WITH CHRONIC
 BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN THE PRE-VACCINATION AND POST-VACCINATION PERIODS
T. M. Komyagina, A. S. Tryapochkina, N. M. Alyabieva, A. V. Lazareva, A. P. Fisenko 41
- CHARACTERISTICS OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD
 LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH DIFFERENT FORMS OF CONGENITAL ICHTHYOSIS
*D. G. Kuptsova, N. N. Murashkin, S. G. Makarova, R. A. Ivanov, K. O. Avetisyan, T. V. Radigina,
 O. V. Kurbatova, S. V. Petrichuk* 44
- ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN CHILDREN WITH WILSON'S DISEASE
*O. V. Kurbatova, A. A. Zhuzhula, S. V. Lapin, M. A. Snovskaya, D. I. Kozlova, S. V. Petrichuk, D. G. Kuptsova, D. A.
 Kuznetsova, G. B. Movsisyan, A. D. Komarova, T. V. Radygina, A. B. Guslev, I. V. Kholopova, E. L. Semikina, S. G.
 Makarova, A. S. Potapov, A. P. Fisenko* 48

Роль неспецифических факторов риска при атопическом дерматите

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Статья поступила 12.01.2024
Статья принята в печать 15.02.2024
УДК 616.5-002+616-053.2

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Авторы заявляют о конфликте интересов. Автор входит в редакционную коллегию журнала: Мачарадзе Д. Ш.

Мачарадзе Д. Ш.¹, Рассанова Е. А.², Руженцова Т. А.¹, Галанина А. В.³, Малышев В. С.⁴¹ ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, Россия² ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112, Россия³ ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, Россия⁴ ООО «Фидес Лаб», 127106, г. Москва, Алтуфьевское ш., д. 9, Россия

Мачарадзе Дали Шотаевна — д. м. н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, ORCID ID: 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Рассанова Екатерина Андреевна — ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0005-5298-056X, e-mail: ekaterinarassanova@yandex.ru.

Руженцова Татьяна Александровна — д. м. н., зам. директора по клинической работе ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, ORCID ID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

Галанина Алена Васильевна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1670-0506, e-mail: alenagalanina@yandex.ru.

Малышев Владимир Сергеевич — д. б. н., зав. Лабораторией ООО «Фидес Лаб», ORCID ID: 0009-0009-5351-4893, e-mail: com.delafere@mail.ru.

Аннотация

Увеличение распространенности атопического дерматита (АтД) за последние десятилетия свидетельствует о том, что факторы окружающей среды играют важную роль в этиологии и патогенезе заболевания. Неспецифические факторы относятся к внешним (или экспосомным) факторам и включают человеческие и природные факторы, влияющие на здоровье популяции: например, социально-экономический статус больного; климат, в том числе температуру воздуха, воздействие ультрафиолетового излучения, загрязнение воздуха; а также проживание в городе или сельской местности. Несмотря на то, что в исследованиях показано влияние этих факторов на течение АтД, в целом ни один из них достоверно не увеличивает или не снижает риск развития заболевания. В этом обзоре кратко обсуждаются исследования, посвященные роли неспецифических внешних факторов риска и их влиянию на развитие и течение АтД у детей и взрослых.

Ключевые слова: атопический дерматит, неспецифические факторы риска, климат, социально-экономические условия, городская/сельская среда.

Для цитирования: Мачарадзе ДШ, Рассанова ЕА, Руженцова ТА, Галанина АВ, Малышев ВС. Роль неспецифических факторов риска при атопическом дерматите. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 5-11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Role of nonspecific risk factors in atopic dermatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

Received 12.01.2024
The article is accepted for publication 15.02.2024

Conflict of Interest:

The authors state that there is no external funding for the study.
The authors declare a conflict of interest. The author is member of the editorial board of the journal: Dali Sh. Macharadze.

Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, д. м. н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10.

E-mail: dalim_a@mail.ru.

For correspondence:

Dali Sh. Macharadze, Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rosпотребнадzor.

Address: 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russia.

E-mail: dalim_a@mail.ru.

Dali Sh. Macharadze¹, Ekaterina A. Rassanova², Tatyana A. Ruzhentsova¹, Alena V. Galanina³, Vladimir S. Malyshev⁴

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, 10 Admiral Makarov st., Moscow, 125212, Russia.

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 112 K. Marx st., Kirov, 610998, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

⁴ «FIDES Lab», Limited Liability Company, 9 Altufyevskoe shosse, Moscow, 127106, Russia

Dali Shotaevna Macharadze — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G. N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, ORCID ID: 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Ekaterina Andreyevna Rassanova — assistant of the Department of pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kirov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, ORCID ID: 0009-0005-5298-056X, e-mail: ekaterinarassanova@yandex.ru.

Tatyana Alexandrovna Ruzhentsova — Doc. Sci., Deputy Director of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, ORCID ID: 0000-0002-6945-2019, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

Alena Vasilevna Galanina — Doc. Sci., Professor of Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-1670-0506, e-mail: alenagalanina@yandex.ru.

Vladimir Sergeevich Malyshev — Doc. Sci. (Biol.), Head of the Lab Department of «FIDES Lab», Limited Liability Company, ORCID ID: 0009-0009-5351-4893, e-mail: com.delafere@mail.ru.

Annotation

The increasing prevalence of atopic dermatitis (AD) over recent decades suggests that environmental factors play an important role in the etiology and pathogenesis of the disease. Nonspecific factors refer to external (or exposomal) factors and include human and natural factors that influence the health of a population: for example, the socioeconomic status of the patient; climate, including air temperature, exposure to ultraviolet radiation, air pollution; and living in a city or rural area. Although studies have shown the influence of these factors on the course of AD, in general, none of them significantly increases or decreases the risk of developing the disease. This review briefly discusses studies on the role of nonspecific environmental risk factors and their impact on the course of AD in children and adults.

Keywords: atopic dermatitis, nonspecific risk factors, climate, socio-economic conditions, urban/rural environment.

For citation: Macharadze DSh, Rassanova EA, Ruzhentsova TA, Galanina AV, Malyshev VS. Role of nonspecific risk factors in atopic dermatitis. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2024; 1: 5-11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-5-11>

На патогенез атопического дерматита (АтД) различными путями влияют многие факторы внешней среды (т. е. экспосомы) [1–3]. Внешние (экспосомные) факторы подразделяются на *неспецифические*, или *общую внешнюю среду*, (человеческие и природные факторы, влияющие на здоровье популяции, — климат, городская среда и социально-экономические условия жизни); *специфические* (влажность воздуха, ультрафиолетовое (УФ) излучение, аллергены, микробы, диета, табак и другие загрязняющие вещества) и *внутреннюю среду, зависящую от хозяина* (взаимодействие между клетками организма, например микробиота кожи и кишечника; воспаление и окислительный стресс) [2, 3].

По последним данным, механизмы, ответственные за начало и обострение АтД, включают взаимодействие между генами и эпителиальным барьером; иммунные нарушения; дисбиоз кожи, а также воздействие различных факторов окружающей среды [4, 5]. Из-за нарушения функции

кожного барьера, в том числе вследствие генетических дефектов (включая мутации филаггрина), облегчается пенетрация аллергенов и инфекционных агентов в кожу [6].

Согласно новой концепции — «*гипотезе эпителиального барьера*» — воспаление в эпителиальном слое, который покрывает поверхность кожи, а также дыхательного, урогенитального и желудочно-кишечного тракта развивается, прежде всего, при проживании больных в условиях городской среды [1]. Активация эпителиальных клеток и высвобождение таких цитокинов, как IL-33, IL-25, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP) и др., при воздействии аллергенов, инфекционных агентов или повреждении тканей из-за зуда кожи, вызывают иммунные реакции Th2-типа [7, 8]. Хотя основным в патогенезе АтД считают ось Th2, недавние исследования подтверждают вовлечение дополнительных иммунных путей, в том числе Th1, Th17 и Th22-лимфоцитов [7, 8]. Вследствие нарушения барьерной функции эпи-

теля из-за внешних факторов происходит также изменение структуры микробиома; в сочетании с нарушением иммунорегуляции все это влияет на поддержание хронического воспаления в коже [2, 4–6].

Любой из экспозомных факторов может быть причиной обострения или триггером АтД. Наиболее значима роль внешних факторов (например, загрязнения воздуха и климата) у детей с вариантами мутации филагтрина, имеющих очаги поражения на открытых участках кожи (лицо, руки, шея) [6]. Известный американский ученый Leung D. считает, что другими не менее значимыми триггерами при АтД являются *S. aureus*, вирус простого герпеса, стресс и аллергены [4].

Хотя влияние различных факторов риска в развитии АтД показано во многих исследованиях и подтверждено в экспериментальных условиях, их роль в запуске атопического марша еще не определена [7].

Между тем изучено большое разнообразие факторов риска при АтД, главным образом, у детей: начиная от питания и заканчивая отдельными внешними и внутренними, в том числе в различные периоды (пре- и постнатальном) развития ребенка [8].

Во многих случаях исключение воздействия определенных триггеров пациенты используют для контроля активности своего заболевания. Среди множества факторов окружающей среды, которые оказывают влияние на течение АтД, некоторые даже могут играть защитную роль (например, потребление непастеризованного молока) [2, 3].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Урбанизация, загрязнение воздуха и изменения климата — это те глобальные факторы, которые влияют на здоровье населения во всем мире, в отличие от локальных, одним из которых является, в частности, система здравоохранения в конкретных регионах.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Доступность и качество медицинской помощи различаются в зависимости от экономического развития страны проживания, социального статуса, расы и этнической принадлежности, в том числе больных АтД [9]. Понятно, что препятствиями для получения высококвалифицированной по-

мощи являются отсутствие врачей-специалистов и даже медицинских учреждений с современной инфраструктурой [2]. Также, если пациент принадлежит к экономически бедной семье или живет в условиях с ограниченным доступом к образованию, это напрямую влияет на эффективность лечения, в том числе возможность приобретения им необходимых лекарственных средств. В частности, у больных бронхиальной астмой вышеперечисленные социально-экономические условия приводят к увеличению воздействия аллергенов и развитию более частых и тяжелых приступов заболевания [10]. Также ветхое и старое жилье, а также проживание в экологически неблагоприятных районах были связаны с повышенной распространенностью и более тяжелым течением АтД у больных [9, 11]. С другой стороны, в однородной по этнической принадлежности и географическому происхождению популяции (чернокожее население Южной Африки) было выявлено снижение риска АтД у детей, проживающих в сельской местности [12]. Уже давно известно, что колонизация кожи *S. aureus* является фактором риска, с которым исследователи связывают степень тяжести АтД, аллергическую сенсibilизацию и нарушение барьерной функции эпидермиса [4–6].

Интересно отметить, что даже среди детей с бронхиальной астмой самые высокие показатели положительных культур кожи на *S. aureus* чаще встречались у тех, кто проживал в городе и в семьях с низким финансовым доходом [13]. С низким социально-экономическим статусом пациента связан также уровень загрязнителей воздуха, особенно внутри помещений [14]. В свою очередь, препятствия к доступу качественного медицинского обслуживания из-за социально-экономических проблем могут способствовать развитию стресса у больных [8].

ГОРОДСКОЙ/СЕЛЬСКИЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

Как возможное объяснение роста аллергических заболеваний уже давно обсуждается гипотеза гигиены: в частности, замечено, что самый низкий риск развития АтД имеет младший ребенок среди братьев и сестер; или риск АтД снижается у младенцев, посещающих детский сад в течение первого года жизни [15].

Другие доказательства, подтверждающие важность факторов окружающей среды при АтД, включают экологические различия между горо-

дом и деревней. Считают, что заболеваемость АтД чаще встречается среди больных, проживающих в городе, по сравнению с сельскими или пригородными районами [3]. Однако по данным метаанализа, проведенного еще в 2010 г. Schram M. и соавт., из 26 включенных в анализ исследований в 11 показана значительно более высокая распространенность АтД у больных, проживающих в городе; в 14 — такой связи не обнаружено, и лишь в 1 исследовании обнаружена более низкая частота встречаемости АтД у больных, проживающих в городе [16]. Тем самым данный сравнительный анализ подчеркивает потенциальную роль различных факторов окружающей среды в развитии АтД.

Хотя точно не ясно, что это за факторы, одно из объяснений связано с воздействием на здоровье человека сельскохозяйственных животных. Кроме того, продемонстрирована связь определенных элементов сельского образа жизни (особенно потребление непастеризованного молока) с уменьшением распространенности АтД [17, 18]. Представляет интерес исследование, проведенное совместно финскими и российскими учеными в популяции детей, проживающих в генетически однородном, но экономически отличающемся регионе Карелии на российско-финской границе [19]. Сравнительный анализ выявил в 3–10 раз более высокую распространенность аллергических заболеваний (бронхиальная астма, поллиноз, АтД, ринит, а также атопическая сенсibilизация) в Финляндии, чем в российской Карелии, причем эти закономерности сохранялись на протяжении 10 лет наблюдения [19]. Контрастно отличались также микробиом кожи и бактериально-грибковое содержание в назальной слизи с преобладанием рода *Acinetobacter* у детей, проживающих в России.

Кроме того, нарушения кишечного микробиома, особенно в раннем возрасте, могут влиять на иммунитет человека и патогенез атопии (развитие толерантности или сенсibilизации). Изменения микробиоценоза в городских условиях, прием антибиотиков, снижение воздействия сельскохозяйственных и (или) отсутствие домашних животных приводит к низкому воздействию эндотоксинов и увеличению Th2-клеток в эпителиальной и слизистой оболочках у больных аллергическими заболеваниями [20].

С проживанием в городской среде связывают также прогрессирование АтД и развитие атопиче-

ской мультиморбидности у детей, имеющих в анамнезе атопию у родителей, мутации филаггрина и аллергическую полисенсibilизацию [21].

КЛИМАТ

Одной из причин повышения распространенности АтД в индустриально развитых странах считают глобальные изменения климата: в частности, повышение температуры воздуха и увеличение выбросов парниковых газов, что приводит к изменениям уровней атмосферного УФ-излучения и влажности воздуха [22]. Кроме того, изменения климата (засухи; массовое перемещение людей из новых непригодных для жизни районов и т. п.) наиболее сильно угрожают здоровью людей, проживающих в странах с низким и средним уровнем дохода.

Факторы климата (температура и влажность воздуха, осадки, УФ-излучение и т. п.) характеризуются сильной сезонностью, и все они, безусловно, влияют на кожу. В частности, как локальные, так и глобальные изменения температуры наружного воздуха могут быть связаны с тяжестью кожных проявлений у больных АтД (хотя нельзя исключать одновременную связь этих факторов с другими).

В то же время данные о связи между температурой воздуха и распространенностью АтД противоречат друг другу, возможно, из-за различных методов анализа или критериев для определения холодной или жаркой погоды. В нескольких исследованиях было показано, что как высокая, так и низкая температура воздуха связаны с обострением АтД у наблюдаемых больных [23–28]. Так, в США, где один из самых разнообразных климатов в мире, частота амбулаторных посещений была самой высокой у взрослых и детей с АтД, проживающих на востоке страны, где наиболее низкая температура, и достигала пика зимой [23]. По другим данным, только холодная или, напротив, жаркая погода связаны с обострением АтД [24, 25].

Наиболее логично ожидать уменьшения распространенности АтД в регионах с более высокой температурой воздуха [22, 24]. Обычно люди, живущие в более теплом климате, больше времени проводят на открытом воздухе, и, следовательно, воздействие УФ-лучей может оказывать защитный эффект на кожу [23]. С другой стороны, больные с установленным диагнозом АтД плохо переносят высокую температуру воздуха, поскольку тепло может спровоцировать потоотделение. Как прави-

ло, с появлением пота, который может оказывать раздражающее действие на кожу и способствовать воспалению Th2-типа, зуд кожи усиливается. Больше всего на перепады температуры реагируют дети с АтД, у которых более тяжелые симптомы отмечаются весной, осенью и зимой [25].

Несмотря на то что воздействие солнца оказывает благотворное влияние на кожу (УФ-лучи способствуют повышению уровня антимикробных пептидов в коже, модулируют состав микробиоты кожи и т. п.), в некоторых исследованиях выявлена связь плохо контролируемого АтД и более высокой температурой воздуха, в том числе у детей [26–28].

Плохо переносят пациенты с АтД также крайне холодную погоду, что может привести к сухости и зуду кожи. Низкие температуры воздуха могут способствовать продукции Th2-цитокинов и влиять на активность тучных клеток в коже, что сильно коррелирует с воспалением и нарушением эпидермального барьера кожи [29].

Весьма существенное влияние климата на течение АтД продемонстрировано в двух исследованиях. Так, перемещение детей в возрасте 4–13 лет с тяжелым АтД, проживающих в Норвегии (субарктический/умеренный климат), на 4 недели в субтропический климат на Гран-Канари привело к достоверному улучшению кожных симптомов по шкале SCORAD и качества жизни, а также уменьшению потребности в местных стероидах через 1 и 3 месяца [30].

У взрослых больных АтД, проходивших санаторное лечение в швейцарском высокогорном районе Давоса, также отмечено быстрое снижение интенсивности зуда кожи [24].

Важно учитывать влияние на АтД других последствий изменения климата (холодные и сухие погодные условия, наводнения и т. п.) [31, 32]. Ученые считают, что глобальное потепление будет сопровождаться наводнениями из-за таяния полярных льдов, повышения уровня моря и более длительных дождей. Так, в период наводнений, происшедших на Тайване, наблюдалось достоверное повышение обращений в отделения неотлож-

ной помощи детей в возрасте 0–12 лет, страдающих АтД [25].

Изменения климата и глобального потепления будут, вероятно, способствовать увеличению в воздухе концентраций таких аэроаллергенов, как пыльца, грибы, а также на продолжительность опыления растений и аллергенность самой пыльцы [30–33]. Показано, что более высокая температура воздуха связана с продлением сезона цветения растений, а более высокие уровни CO₂ способствуют увеличению биомассы продуцированной пыльцы и их аллергенов. В частности, повышение уровня поллютантов в воздухе вызывает изменения в аллергенности пыльцы амброзии [33]. Это в конечном итоге усугубляет аллергенную нагрузку у больных сезонным риноконъюнктивитом. В своем исследовании Krämer U. и соавт. подтвердили ухудшение кожных симптомов в летнее время у детей с АтД, имеющих сенсibilизацию к пыльце трав [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние различных экспосомных факторов на развитие и течение АтД установлено во многих исследованиях. Однако, по данным литературы, наиболее изучены вопросы, касающиеся специфических экспосомных факторов, в том числе их воздействия в пренатальный и ранний периоды жизни ребенка (тип вскармливания, воздействие загрязнителей воздуха, в том числе табачного дыма, уровень витамина D, контакт с домашними животными и т. п.). Хотя проведенные исследования показывают влияние неспецифических экспосомных факторов тоже на клинические проявления АтД, в целом никакие из них достоверно не увеличивают или, напротив, не снижают риск возникновения заболевания у детей.

Несомненно, на вышеперечисленные неспецифические факторы модулирующее влияние могут оказывать другие факторы. В частности, вирусы, аллергены, антиоксиданты, различные поллютанты и т. п., которые тесно взаимосвязаны с окружающей средой. Эти и другие вопросы требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021; 21 (11): 739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
2. Sözen ZC, Cevhertas L, Nadeau K et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (6): 1517–1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.024>.

3. Narla S, Silverberg JI. The Role of Environmental Exposures in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (12): 74. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00971-z>.
4. Leung D. Atopic dermatitis: age and race do matter! *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1265–1267. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.011>
5. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022; 21 (1): 21–40. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00266-6>.
6. Carson C, Rasmussen M, Thyssen J et al. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. *PLoSOne.* 2012; 7: e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
7. Wegienka G, Zoratti E, Cole Johnson C. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015; 35: 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.002>.
8. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13 (1): 15–26. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1212660>.
9. Wan J, Oganisian A, Spieker A et al. Racial/Ethnic Variation in Use of Ambulatory and Emergency Care for Atopic Dermatitis among US Children. *J Invest Dermatol.* 2019; 139 (9): 1906–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.02.024>.
10. Kopel LS, Phipatanakul W, Gaffin J. Social disadvantage and asthma control in children. *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15 (3): 256–262; quiz 262-3. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.017>.
11. McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (2): 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.05.014>.
12. Levin ME, Botha M, Basera W et al. Environmental factors associated with allergy in urban and rural children from the South African Food Allergy (SAFFA) cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.048>.
13. Davis ME, Ludwig S, Brigham E et al. Effect of home exposure to *Staphylococcus aureus* on asthma in adolescents. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 402–405. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.031>.
14. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 63–74. <https://doi.org/10.1111/vce.1394>.
15. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 1–34. <https://doi.org/10.1159/000323290>.
16. Schram ME, Tedja AM, Spijker R. et al. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (5): 964–973. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.0968>.
17. Burbank AJ, Sood AK, Kesic M et al. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.010>.
18. Perkin MR, Strachan DP. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117 (6): 1374–1381. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.008>.
19. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (5): 665–674. <https://doi.org/10.1111/cea.12895>.
20. Glatthardt T, van Tilburg Bernardes E, Arrieta M-C. The mycobiome in atopic diseases: Inducers and triggers. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152: 1368–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.10.006>.
21. Irvine A, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner’s guide. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (5): 895–906. <https://doi.org/10.1111/bjd.17766>.
22. Fleischer Jr AB. Atopic dermatitis: the relationship to temperature and seasonality in the United States. *Int J Dermatol.* 2019; 58: 465–471. <https://doi.org/10.1111/ijd.14289>.
23. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol.* 2013; 133 (7): 1752–1759. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.19>.
24. Vocks E, Busch R, Fröhlich C et al. Influence of weather and climate on subjective symptom intensity in atopic eczema. *Int J Biometeorol.* 2001; 45 (1): 27–33. <https://doi.org/10.1007/s004840000077>.
25. Kim M, Kim YM, Lee J. Seasonal variation and monthly patterns of skin symptoms in Korean children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy and Asthma Proceedings.* 2017; 38: 294–299. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4055>.
26. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 478–485. <https://doi.org/10.1111/pai.12543>.
27. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (1): 51–57. [10.1038/jid.2013.274](https://doi.org/10.1038/jid.2013.274).

28. Coates SJ, Enbiale W, Davis MDP, Andersen LK. The effects of climate change on human health in Africa, a dermatologic perspective: a report from the International Society of Dermatology Climate Change Committee. *Int J Dermatol.* 2020; 59 (3): 265–278. <https://doi.org/10.1111/ijd.14759>.
29. Maglie R, Souza Monteiro de Araujo D. et al. The role of TRPA1 in skin physiology and pathology. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3065. <https://doi.org/10.3390/ijms22063065>.
30. Krämer U, Weidinger S, Darsow U et al. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol.* 2005; 124 (3): 514–523. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23625>.
31. Byremo G, Rød G, Carlsen KH. Effect of climatic change in children with atopic eczema. *Allergy.* 2006; 61 (12): 1403–1410. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01209>.
32. Chen NT, Chen MJ, Wu CD, Guo YL. Emergency room visits for childhood atopic dermatitis are associated with floods? *Sci Total Environ.* 2021; 773: 145435. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145435>.
33. El Kelish A, Zhao F, Heller W et al. Ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) pollen allergenicity: SuperSAGE transcriptomic analysis upon elevated CO2 and drought stress. *BMC Plant Biol.* 2014; 14: 176. <https://doi.org/10.1186/1471-2229-14-176>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Мачарадзе Д. Ш. — разработка дизайна статьи, написание текста, редактирование текста.

Рассанова Е. А., Руженцова Т. А., Галанина А. В., Малышев В. С. — сбор литературных данных по теме статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Dali Sh. Macharadze — article design development, text writing, text editing.

Ekaterina A. Rassanova, Tatyana A. Ruzhentsova, Alena V. Galanina, Vladimir S. Malyshev — collection of literary data on the topic of the article.

Влияние обеспеченности организма витамином D на биомаркеры воспаления при бронхиальной астме у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-12-19>

Статья поступила 08.11.2023

Статья принята в печать 15.12.2023

УДК 616.248-053.2-008.9:577.161.2

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Белых Н. А., Пизнюр И. В., Никифоров А. А., Никифорова Л. В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Пизнюр Инна Владимировна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Никифоров Александр Алексеевич — к. м. н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Никифорова Лариса Владимировна — старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Аннотация

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным в детском возрасте заболеванием и имеет стойкую тенденцию к росту. Поэтому поиск факторов, влияющих на этот процесс, а также биомаркеров, отражающих степень контроля БА, является актуальной проблемой.

Цель. Изучить взаимосвязь уровня витамина D с концентрацией периостина и TGF- β 1 в сыворотке крови у детей с БА.

Материалы и методы. В поперечное (одномоментное) исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $12\pm 3,2$ г.). Обследуемые были распределены на 2 группы: дети с БА — 1-я группа (n=40); 2-я группа — контрольная группа (n=40). У всех детей проводили оценку концентрации 25(OH)D, периостина и TGF- β 1 в сыворотке крови.

Результаты. Медиана (Me) 25(OH)D витамина D у пациентов с БА была статистически значимо ниже, чем у детей группы сравнения (16,7 нг/мл, против 25,7 нг/мл, $p=0,017$), и не зависела от тяжести течения заболевания, соответствовала дефицитному состоянию как при легкой степени (16,2 нг/мл), так и при средней степени тяжести БА (16,8 нг/мл) ($p=0,041$). Ме периостина в 1-й группе была в пределах нормы (730,2 нг/мл), но статистически значимо превышала показатель 2-й группы (539,7 нг/мл, $p < 0,05$) и не зависела от возраста и длительности БА. Высокие показатели периостина имели дети со средней степенью тяжести БА при длительности заболевания 4–6 лет (617,2 нг/мл). Ме TGF- β 1 в обеих группах соответствовала нормальным значениям (309,0 и 369,6 пг/мл соответственно, $p > 0,05$) и не зависела от возраста и длительности БА.

Заключение. В г. Рязани у детей с БА дефицит VD регистрируется в 2 раза чаще, чем у здоровых детей. Показатели периостина в сыворотке крови возрастали пропорционально степени тяжести БА. Дефицит витамина D может выступать одним из факторов риска развития БА и приводить к дисбалансу в системе периостина и TGF- β .

Ключевые слова: бронхиальная астма, витамин D, периостин, трансформирующего фактора роста β 1, дети.

Для цитирования: Белых НА, Пизнюр ИВ, Никифоров АА, Никифорова ЛВ. Влияние обеспеченности организма витамином D на биомаркеры воспаления при бронхиальной астме у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 12-19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-12-19>

Для корреспонденции:

Пизнюр Инна Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова».

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

For correspondence:

Inna Vladimirovna Pishnur, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Rязan State Medical University.

Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9, Russia.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

The effect of vitamin D provision on biomarkers of inflammation in bronchial asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-12-19>

Received 08.11.2023

The article is accepted for publication 05.12.2023

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur, Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9, Russia

Natalia Anatolyevna Belykh — Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Inna Vladimirovna Pisnyur — Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Alexander Alekseevich Nikiforov — Cand. Sci., Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Larisa Vladimirovna Nikiforova — Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Annotation

Introduction. Asthma is a widespread disease in childhood and has a persistent tendency to increase. Therefore, the search for factors influencing this process, as well as biomarkers reflecting the degree of asthma control, is an urgent problem.

Objective. To study the relationship of vitamin D levels with the serum periostin and TGF- β 1 concentration in children with asthma.

Materials and methods. The cross-sectional (one-stage) study included 80 children aged 6 to 17 years (average age — 12 ± 3.2 g). The subjects were divided into 2 groups: children with asthma — group 1 ($n = 40$); group 2 — the control group ($n = 40$). In all children, the assessment of the concentration of 25(OH)D, periostin and TGF- β 1 in the blood serum was studied.

Results. Median (Me) 25(OH) in patients with asthma was statistically significantly lower than in children of the comparison group (16.7 ng/ml, versus 25.7 ng/ml, $p = 0.017$), and did not depend on the severity of the disease, corresponded to a deficiency condition in both mild (16.2 ng/ml) and with an average severity of asthma (16.8 ng/ml) ($p = 0.041$). Me of periostin in 1st group was within the normal range (730.2 ng/ml), but statistically significantly exceeded the indicator of 2nd group (539.7 ng/ml, $p < 0.05$) and did not depend on the age and duration of asthma. High rates of periostin were observed in children with moderate severity of asthma with a disease experience of 4–6 years (617.2 ng/ml). Me of TGF- β 1 in both groups corresponded to normal values (309.0 and 369.6 pg/ml, respectively, $p > 0.05$) and did not depend on the age and duration of asthma.

Conclusions. VD deficiency is registered in children with asthma 2 times more often than in healthy children in Ryazan region. The serum concentration of periostin increased in proportion to the severity of asthma. Vitamin D deficiency can be one of the risk factors for the development of asthma and lead to an imbalance in the periostin and TGF- β system.

Keywords: asthma, vitamin D, periostin, transforming growth factor β 1, children.

For citation: Belykh NA, Pisnyur IV, Nikiforov AA, Nikiforova LV. The effect of vitamin D provision on biomarkers of inflammation in bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 1: 12-19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-12-19>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в детской популяции и характеризуется наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, стеснение в груди, кашель, которые варьируются по времени и интенсивности [1]. В развитии астмы принимают участие внутренние (преимущественно генетические) и внешние факторы (аллергены, табачный дым, промышленная пыль, атмосферные загрязнения). Распространенность БА с каждым годом увеличивается и особенно стремительный рост

отмечается в детской популяции, что побуждает к дальнейшему поиску факторов, способствующих этой тенденции, а также биомаркеров, демонстрирующих степень контроля астмы [2–4].

Одним из маркеров аллергического воспаления является периостин, представляющий собой белок внеклеточного матрикса эпителия с молекулярной массой 90 кДа, принадлежащий к семейству фасциклинов. Периостин экспрессируется остеобластами, локализованными в тканях плода, в эмбриональной надкостнице, плаценте, сердечных клапанах, ткани надпочечников, легких, щитовидной железы [5–6]. При БА синтез периостина осуществляется

фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также клетками гладкой мускулатуры бронхов [7]. Периостин участвует в острой фазе воспаления при БА, обеспечивая синтез и секрецию эозинофилами интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста β -1 и β -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E2. В хронической фазе воспаления периостин формирует скопления в базальной мембране бронхов, обеспечивая ее утолщение и ремоделирование. Экспрессия гена периостина находится под контролем многочисленных цитокинов и гормонов. К регуляторам экспрессии периостина относятся костные морфогенетические белки (2-го и 4-го типа) тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста соединительной ткани-2, ангиотензин II, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-13. Данные литературы последних лет указывают, что пациенты с более высокой концентрацией периостина в сыворотке крови отличаются частой персистенцией воспаления бронхов, также большей вероятностью соединительно-тканной перестройки подслизистого слоя эпителия (ремоделирования) [8, 9].

В последние годы при изучении процессов ремоделирования дыхательных путей при астме особое внимание уделяется тканевым факторам роста. TGF- β 1 является одним из цитокинов, участвующих в данном процессе. Продуцируемый эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, клетками воспалительного инфильтрата TGF- β 1 обладает выраженным иммунорегуляторным, антипролиферативным и регенерирующим действием. Данный цитокин коррелирует с повышенной активностью Th17, усугубляющего воспаление в дыхательных путях. Кроме того, получены данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии TGF- β 1 на релаксацию гладкой мускулатуры бронхов посредством индукции укорочения гладкомышечных волокон и нарастания бронхиальной гиперреактивности [10].

Роль витамина D (VD) в развитии и контроле БА остается активной областью исследования. VD является плеiotропным гормоном, который наряду с регуляцией кальциевого и фосфорного обмена, обладает выраженным иммуномодулирующим действием [11]. VD способен ингибировать функцию Т-хелперов 2-го типа (Th2-клеток), а также пролиферацию и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, что приводит к снижению секреции иммуноглобулина E (IgE) [12]. Известно, что Th2-ответ играет решающую роль во всех аллергических заболеваниях, поэтому растущий интерес к влиянию VD на патогенез хронического воспаления при БА оправдан [13]. При БА VD, воздействуя на VD рецепторы (VDR), уменьшает гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов, гиперплазию бокаловидных клеток, субэпителиальное отложение коллагена и активность фибробластов, что приводит к снижению темпов процесса ремоделирования [14, 15].

Таким образом, изучение взаимосвязи концентраций VD и биомаркеров воспаления при БА является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить взаимосвязь уровня витамина D с концентрацией периостина и TGF- β 1 в сыворотке крови у детей с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное одноцентровое рандомизированное исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $12 \pm 3,2$ г.), в том числе девочек — 29 (36,0%), мальчиков — 51 (64,0%), постоянно проживающих в г. Рязани. Дети были распределены на 2 группы: в 1-ю группу (основная группа) вошли 40 детей с БА, 2-ю группу составили 40 детей (контрольная группа) (табл. 1). Основную группу разделили на 2 подгруппы: 1а — дети со среднетяжелым те-

Таблица 1. Характеристика участников исследования
Table 1. Characteristics of the study participants

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	p
Возраст, годы	12,0 \pm 2,8	11,9 \pm 3,3	0,96
Девочки, n (%)	15 (37,5%)	14 (35,0%)	0,12
Мальчики, n (%)	25 (62,5%)	26 (65,0%)	0,20

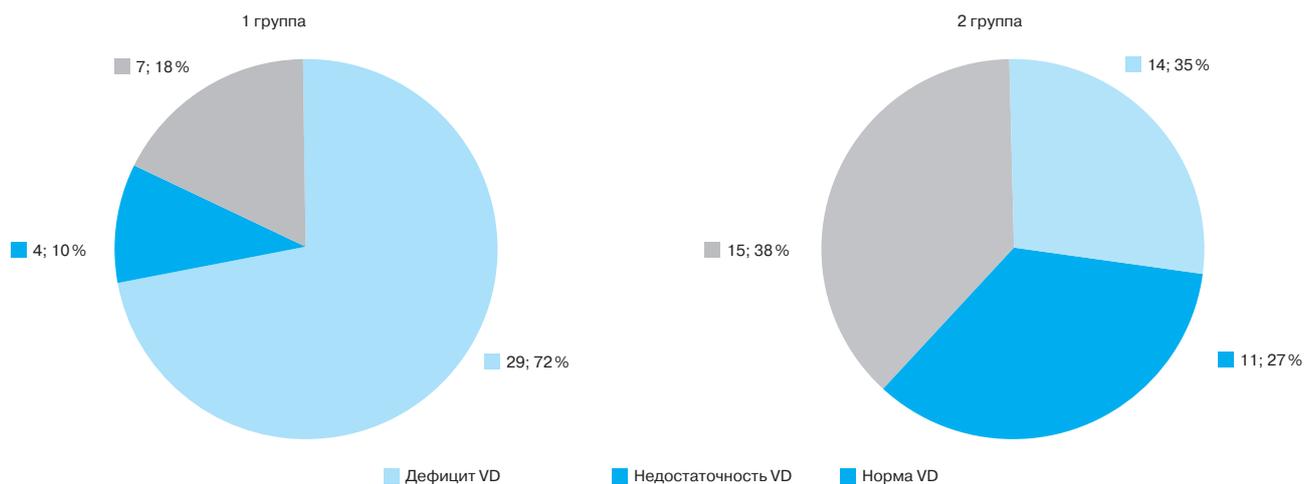


Рис. 1. Обеспеченность обследованных детей VD
Fig. 1. Provision of the examined children with VD

чением астмы ($n = 23, 57,5\%$), 16 — дети с легким течением заболевания ($n = 17, 42,5\%$).

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021 г.). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

Базами для проведения исследования была ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3» (главный врач — Бурдукова А. О.), Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией — к. м. н., доцент Никифоров А. А.).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз «бронхиальная астма» в течение не менее 1 года, верифицированный согласно GINA2022 [16] и Федеральным клиническим рекомендациям [1]; возраст пациентов от 5 до 17 лет; получение информированного согласия родителей и пациентов на исследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, острого заболевания или обострения других хронических заболеваний, эндокринной или генетической патологии, оперативное вмешательство в течение последних 4 недель, прием антиконвульсивных препаратов, нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Забор материала проводился в марте-апреле 2021 года. Сывороточную концентрацию 25(OH) D, периостина, TGF- β 1 определяли методом ИФА с использованием наборов «25OH Vitamin D Total ELISA Kit» (DIAsourceImmunoAssaysSA, Бельгия), «ELISA Kit for Periostin», (Cloud-Clone Corp., США),

«ELISA Kit for Transforming Growth Factor Beta 1» (Cloud-Clone Corp., США) в ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с дальнейшим расчетом медианы и межквартильного размаха (Me; 25–75%). Полученные результаты оценивали в соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018). За нормальный уровень принимали концентрацию 25(OH)D > 30 нг/мл, недостаточность — 21–30 нг/мл, дефицит — < 20 нг/мл [17]. Нормы периостина в образцах сыворотке/плазме человека в 500-кратном разведении: 132,4–859,6 нг/мл. Нормы TGF- β 1 в 3-кратном разведении в сыворотке/плазме: 82,4–702,4 пг/мл [18].

Статистическая обработка данных производилась при помощи стандартного пакета программ MS Excel 2016 и Statistica 6.0. Для анализа нормальности распределения признаков использовались критерии Шапиро — Уилка. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 процентиля). Категориальные переменные определялись в процентах (%). Оценка межгрупповых различий осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни (U-test) и Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В результате обследования было выявлено, что большинство детей имели низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови. При этом дефицит

VD регистрировался в 2 раза чаще, чем в контрольной группе ($p = 0,002$) (рис. 1).

Медиана 25(ОН)D в группе детей, страдающих БА, была в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля, и соответствовала дефицитному состоянию — 16,7 нг/мл [7,1; 22,8] против 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] во 2-й группе соответственно ($p = 0,017$).

В основной группе наблюдения тяжесть течения заболевания у детей не зависела от концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови. У детей с БА легкой степени Ме составила 16,2 нг/мл [13,5; 22,8]), против 16,8 нг/мл [13,9; 21,6] при средней степени тяжести ($p = 0,041$). У 11,7% ($n = 2$) детей с легкой и 21,7% ($n = 5$) со среднетяжелой астмой отмечалась оптимальная обеспеченность VD. В группе контроля нормальный VD-статус имели 37,5% ($n = 15$) детей.

Ни в одной возрастной категории детей, страдающих БА, Ме 25(ОН)D не достигала оптимальных значений, но показатель в 1-й группе у детей подросткового возраста был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 2).

Медиана периостина в группе детей, страдающих БА, статистически значимо превышала показатель контрольной группы — 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] против 536,7 нг/мл [452,0; 666,2] во 2-й группе соответственно ($p = 0,044$) (рис. 2).

В группе детей с БА 30,0% детей ($n = 12$) имели повышенный уровень периостина. Ме периостина при легкой степени БА составляла 593,0 нг/мл [318,0; 846,3], против 751,0 нг/мл [505,0; 1140,0] при средней степени тяжести БА ($p = 0,027$). У 23,5% ($n = 4$) детей с легкой и 34,7% ($n = 8$) со среднетяжелой астмой отмечался повышенный уровень периостина ($p > 0,05$). В группе контроля повышенный уровень периостина имели 15,0% ($n = 6$) детей. Это вероятно обусловлено активностью костного метаболизма в период активного роста.

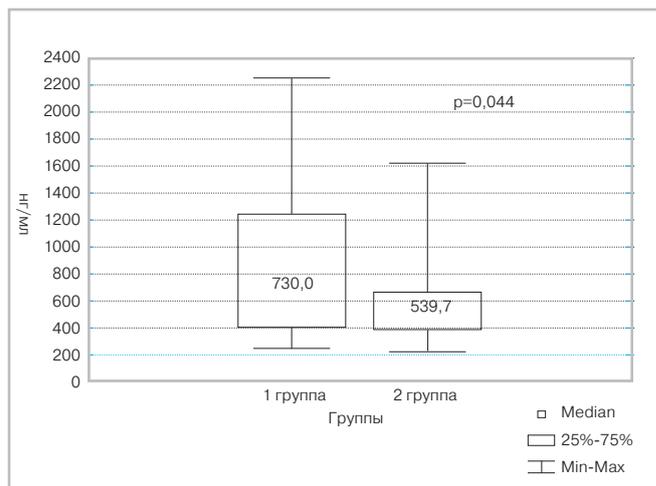


Рис. 2. Медиана периостина в сыворотке крови у обследованных детей (нг/мл)

Fig. 2. Median periostin in the blood serum of the examined children (ng/ml)

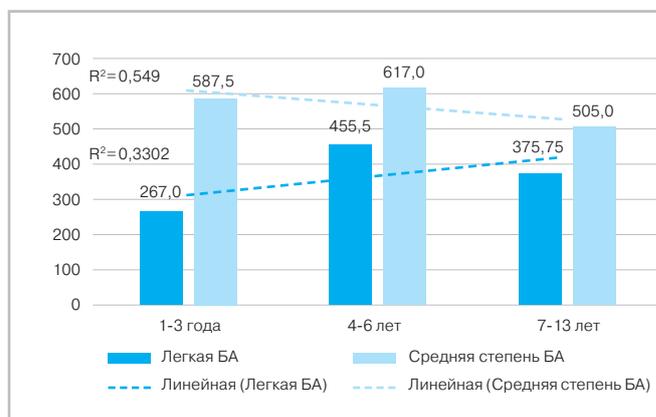


Рис. 3. Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от длительности заболевания (нг/мл)

Fig. 3. Median periostin in blood serum in children with asthma depending on the duration of the disease (ng/ml)

Таблица 2. Медиана 25(ОН)D в сыворотке крови у обследованных детей (нг/мл)

Table 2. Median 25(ОН)D in the blood serum of the examined children (ng/ml)

Возраст, лет (n)	1-я группа Ме [25%; 75%]	2-я группа Ме [25%; 75%]	p
5–6 лет (n=3)	16,8 [16,8; 16,8]	32,7 [25,0; 40,4]	>0,05
7–9 лет (n=19)	19,4 [15,7; 30,5]	31,1 [21,1; 40,1]	>0,05
10–14 лет (n=36)	16,7 [13,7; 21,9]	25,3 [17,7; 33,5]	>0,05
15–17 лет (n=22)	13,5 [11,7; 16,9]	24,4 [16,6; 26,8]	<0,05

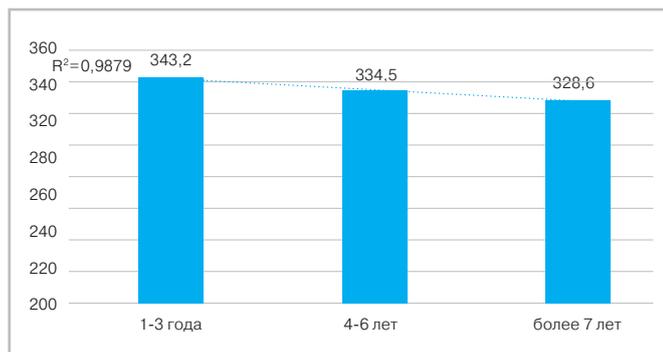


Рис. 4. Медиана TGF-β1 в сыворотке крови у детей в зависимости от длительности БА (пг/мл) ($p > 0,05$)

Fig. 4. Median TGF-β1 in blood serum in children depending on the duration of AD (pg/ml) ($p > 0.05$)

Среди детей с БА Ме периостина не зависела от длительности заболевания, но при средней степени тяжести БА данный показатель был выше ($p > 0,05$) (рис. 3).

При анализе взаимосвязи уровня периостина и VD четкой корреляции не выявлено (табл. 3).

Медиана TGF-β1 в обеих группах обследованных детей соответствовала нормальным значениям: 309,0 пг/мл [210,9; 408,6] и 355,0 пг/мл [257,4; 426,8] соответственно, ($p > 0,05$). Однако среди детей с БА легкой степени Ме TGF-β1 была статистически значимо ниже, чем при средней степени (300,9 [154,5; 342] пг/мл), против 369,6 [296,1; 455,7] пг/мл соответственно, и чем у детей контрольной группы (355,0 пг/мл [257,4; 426,8]) ($p < 0,05$).

У детей с БА Ме TGF-β1 в сыворотке крови находилась в пределах нормативных значений, а наиболее низкие показатели отмечались при длительности БА более 7 лет, что может говорить о правильно подобранной противовоспалительной терапии и высокой комплаентности пациентов ($p > 0,05$) (рис. 4).

Опубликованные метаанализы литературных обзоров последних лет указывают на наличие низкой обеспеченности VD пациентов детского возраста, страдающих БА. В работе Wang Q et al. (2021) отмечено, что у детей с БА (5 711 участников) уровень 25(OH)D в сыворотке крови был значительно ниже, чем у детей без астмы (21 561 чел.) [19]. Аналогичные результаты были получены и российскими исследователями (Масальский С. С. и соавт., 2018) [20]. Полученные в результате исследования данные совпадают с выводами указанных авторов — низкая обеспеченность VD выявлена более чем у 70% обследованных детей с БА.

Связь между уровнем периостина в сыворотке крови и наличием БА также активно обсуждается. Inoue T. et al. (2016) отмечали, что концентрация периостина в сыворотке крови была выше у детей с БА по сравнению с детьми, которые не имели каких-либо аллергических заболеваний. Также авторы указывали на необходимость определения содержания периостина в сыворотке крови для диагностики и контроля БА у детей [21]. В работе Song J. S. et al. (2015) указано, что у детей с БА высокий уровень периостина в сыворотке крови ассоциировался с гиперреактивностью дыхательных путей [22, 23] Масальским С. С. и др. (2018) выявлено, что уровень сывороточного периостина был значительно выше у детей с БА, по сравнению со здоровыми детьми, и напрямую коррелировал со степенью тяжести БА [24]. В нашем исследовании уровень периостина в сыворотке крови у детей с БА также статистически значимо превышал показатель детей контрольной группы, однако данные находились в пределах нормативных значений, а концентрация периостина у детей со средней степенью БА была статистически значимо выше, чем при легкой степени заболевания, хотя оба этих показателя находились в пределах нормальных значений.

Таблица 3. Распределение детей по уровню 25(OH)D и периостина в сыворотке крови у детей с БА
Table 3. Distribution of children by level 25(OH)D and periostin in blood serum in children with asthma

Показатель	Повышение концентрации периостина в сыворотке крови, n (%)	Нормальная концентрация периостина в сыворотке крови, n (%)	p
Дефицит VD, (n=29)	10 (34,5%)	19 (65,5%)	> 0,05
Недостаточность VD, (n=4)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	> 0,05
Норма VD, (n=7)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	> 0,05

Считается, что TGF- β 1 играет центральную роль в патогенезе ремоделирования дыхательных путей при БА, которое может происходить в любом возрасте, независимо от степени тяжести заболевания и обусловлено сложными патогенетическими взаимодействиями различных биологически активных молекул и внешних триггеров. В работе Потаповой Н. Л., Гаймоленко И. Н. (2019) была выявлена значительная разница в содержании сывороточного TGF- β 1 у детей, больных БА, по сравнению с группой здоровых детей [10]. В нашем исследовании не было выявлено случаев повышенного содержания сывороточного TGF- β 1 как у пациентов больных БА, так и в контрольной группе. При этом у пациентов с БА легкой степени уровень TGF- β 1 был статистически значимо ниже, чем при средней степени тяжести заболевания.

ВЫВОДЫ:

1. В г. Рязани среди детей с БА частота дефицита витамина D регистрировалась в 2 раза чаще, чем у здоровых детей, не зависела от тяжести течения астмы.
2. Показатели периостина в сыворотке крови возрастали пропорционально степени тяжести БА.
3. Дефицит витамина D может выступать одним из факторов риска развития БА и приводить к дисбалансу в системе периостина и TGF- β .
4. Детям, страдающим БА, целесообразно проводить мониторинг уровня 25(ОН)D в сыворотке крови с последующей коррекцией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2021. 118 с. [Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. 2021. 118 p. (In Russ.)]
2. Белых НА, Пизнюр ИВ. Современные представления о роли витамина D в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020; 8 (4): 617–628. [Belykh NA, Pisyur IV. Modern ideas about the role of vitamin D in the pathogenesis of bronchial asthma in children. The Science of the Young (Eruditio Juvenium). 2020; 8 (4): 617–628. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23888/HMJ202084617-628.6>.
3. Трибунцева ЛВ, Авдеев СН, Будневский АВ, Прозорова ГГ, Кожевникова СА. Сочетанное влияние мультиморбидности и повышенного индекса массы тела на контроль бронхиальной астмы и качество жизни пациентов. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2023; 31 (1): 37–48. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111895>. [Tribuntseva LV, Avdeev SN, Budnevsky AV, Prozorova GG, Kozhevnikova SA. The combined effect of multimorbidity and an increased body mass index on the control of bronchial asthma and the quality of life of patients. academician I. P. Pavlov. 2023; 31 (1): 37–48. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111895>. (In Russ.)]
4. Salmanpour F, Kian N, Samieefar N, et al. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. IJ Immunol Res. 2022; 2022: 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/6735900>.
5. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, et al. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. Allergy. 2019; 74 (11): 2116–2128. <https://doi.org/10.1111/all.13814>.
6. Novosad J, Krčmová I, Bartoš V, et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Postepy Dermatol Alergol. 2020; 37 (2): 240–249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.
7. Yu L, Wang J, Liu K. Role of periostin in ECRS. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
8. Turczyn A, Pańczyk-Tomaszewska M. The role of periostin in kidney diseases. Cent Eur J Immunol. 2021; 46 (4): 494–501. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.110317.2021>.
9. Alzobaidi N, Rehman S, Naqvi M, Gulati K, Ray A. Periostin: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Pulmonary Diseases. J Pharm Pharm Sci. 2022; 25: 137–148. <https://doi.org/10.18433/jpps32306>.
10. Потапова НЛ, Гаймоленко ИН. Анализ уровня трансформирующего фактора роста B1 у детей, больных бронхиальной астмой. Мать и дитя в Кузбассе. 2019; 4 (79): 21–25. [Potapova NL, Gaimolenko IN. Analysis of the level of transforming growth factor B1 in children with bronchial asthma. Mother and child in Kuzbass. 2019; 4 (79): 21–25. (In Russ.)].
11. Rozmus D, Ciesielska A, Płomiński J, et al. Vitamin D Binding Protein (VDBP) and Its Gene Polymorphisms-The Risk of Malignant Tumors and Other Diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21 (21): 7822 <https://doi.org/10.3390/ijms21217822>.
12. Li Q, Zhou Q, Zhang G, et al. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2022; 14 (19): 3947. <https://doi.org/10.3390/nu14193947>.

13. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 6 (2): CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011511.pub3>.
14. Esfandiari N, Alaei F, Fallah S, et al. Vitamin D deficiency and its impact on asthma severity in asthmatic children. *Ital J Pediatr.* 2016; 42 (1): 108. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0300-5>.
15. Costa Dias Ladeira JM, Zacas O, Ferreira AM, et al. The role of vitamin D in the severity and control of asthma in children and adolescents: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101 (50): e31457. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031457>.
16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
17. Боровик ТЕ, Громова ОА, Захарова ВВ, Мальцев СВ, Мошетьова ЛК, Намазова-Баранова ЛС и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа. Москва. Издательский дом «Педиатр», 2021. 116 с. [Borovik TE, Gromova OA, Zakharova VV, Maltsev SV, Moshetova LK, Namazova-Baranova LS, etc. Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction. The national program. Moscow. Publishing house «Pediatrician», 2021. 116 p. (In Russ.)]
18. Калашникова ЛА, Данилова МС, Шабалина АА. и др. Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2022; 122 (10): 82–87. [Kalashnikova LA, Danilova MS, Shabalina AA et al. Transforming growth factor beta in patients with dissection of internal carotid and vertebral arteries. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov.* 2022; 122 (10): 82–87. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182>.
19. Wang Q, Ying Q, Zhu W, et al. Vitamin D and asthma occurrence in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Nurs.* 2022; e60–e68. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2021.07.005>.
20. Масальский СС, Калмыкова АС, Уханова ОП. Особенности обеспеченности витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018; 1 (52): 25–32. [Masalskiy SS, Kalmykova AS, Ukhanova OP. Features of vitamin D provision in various clinical course of bronchial asthma in children and adolescents. *Allergology and immunology in pediatrics.* 2018; 1 (52): 25–32. (In Russ.)]
21. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 521–526. <https://doi.org/10.1111/pai.12575>.
22. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 674–681. <https://doi.org/10.1111/all.12599>.
23. Yavuz ST, Bagci S, Bolat A, et al. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 937–944. <https://doi.org/10.1111/pai.13444>.
24. Масальский СС, Калмыкова АС, Уханова ОП. Комплексная оценка сывороточного периостина – нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой БА у детей. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>. [Masalskiy SS, Kalmykova AS, Ukhanova OP. Complex evaluation of serum periostin – new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma at children. *Russian Journal of Allergy.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>. (In Russ.)]

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Белых Н. А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста статьи.

Пизнур И. В. – обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, статистическая обработка данных, подготовка текста, написание и редактирование текста статьи.

Никифоров А. А., Никифорова Л. В. – проведение исследования, анализ полученных данных.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Natalia A. Belykh – development of the concept and design of the study, editing the text of the article.

Inna V. Pisyur – review of publications on the topic of the article, collection of material, statistical data processing, text preparation, writing and editing of the text of the article.

Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova – conducting research, analyzing the data obtained.

Клинический случай атопического дерматита с быстрым положительным эффектом от применения генно-инженерного биологического препарата у подростка

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-20-26>

Статья поступила 10.11.2023
Статья принята в печать 01.03.2024
УДК: 615.036.8

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Авторы заявляют о конфликте интересов. Автор входит в редакционную коллегию журнала: Чурюкина Э. В.

Чурюкина Э. В.^{1,2}, Портняга Е. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, Россия

³ МЦ «СМ-Клиника», 123022, г. Москва ул. 2-я Звенигородская, д. 13, с. 40, Россия

Чурюкина Элла Витальевна — к. м. н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия; ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Портняга Екатерина Алексеевна — врач аллерголог-иммунолог, педиатр МЦ «СМ-Клиника», г. Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0003-5030-917X, e-mail: p_zetta@mail.ru.

Аннотация

Введение. В инструкции к препарату дупилумаб указано, что введение однократной нагрузочной дозы в первый день приводит к быстрому достижению клинически эффективных концентраций в течение 2 недель, что мы и увидели на примере нашей пациентки и ее реального клинического ответа на введение уже первой инъекции.

Изложение клинического случая. Под нашим медицинским наблюдением находилась пациентка 17 лет с тяжелым течением атопического дерматита, резистентного к традиционной терапии. Наследственность по аллергической патологии отягощена: мать девочки страдает пыльцевой аллергией. Исходно до начала терапии: SCORAD — 88 баллов, EASI — 48,8 балла, IGA — 4, эозинофилы крови — 11% (1188 кл/мл), общий IgE — 1102,0 МЕ/мл; содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) — 30 ppb. 28.04.2021 больной введен дупилумаб в дозе 600 мг. Оценка контроля атопического дерматита в баллах при поступлении в стационар через 2 недели после первого введения дупилумаба: по шкале SCORAD — 44,5 балла; EASI — 13,8 балла; IGA — 2 балла, эозинофилы — 9% (1070 клеток/мл); общий IgE — 840 МЕ/мл; FeNO — 5 ppb.

Заключение. Данное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует тот факт, что пациенты с тяжелой степенью атопического дерматита, не отвечающие положительным эффектом на первые линии терапии, могут достичь положительных клинических результатов уже после первого применения рекомбинантного человеческого моноклонального антитела (IgG4).

Ключевые слова: атопический дерматит, биотерапия, дупилумаб.

Для цитирования: Чурюкина ЭВ, Портняга ЕА. Клинический случай атопического дерматита с быстрым положительным эффектом от применения генно-инженерного биологического препарата у подростка. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 20-26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-20-26>

Для корреспонденции:

Портняга Екатерина Алексеевна, врач аллерголог-иммунолог, педиатр МЦ «СМ-Клиника»

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Тихвинская 12, кв. 119.

E-mail: p_zetta@mail.ru.

For correspondence:

Ekaterina Alekseevna Portnyaga — allergist-immunologist, pediatrician SM-Clinic.

Address: 12 Tikhvinskaya str., sq. 119, 127055, Moscow.

E-mail: p_zetta@mail.ru.

A clinical case of atopic dermatitis with a rapid positive effect from the use of a genetically engineered biological drug in a teenager

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-20-26>

Received 10.11.2023

The article is accepted for publication 01.03.2024

Conflict of Interest:

The authors state that there is no external funding for the study.

The authors declare a conflict of interest. The author is member of the editorial board of the journal: Ella V. Churyukina.

Ella V. Churyukina^{1,2}, Ekaterina A. Portnyaga³

¹ Rostov State Medical University, Rostov on Don, 344022, Rostov on Don, Nakhichevansky lane, 29, Russia

² Kuban State Medical University, 350063, Krasnodar Territory, Krasnodar, Mitrofan Sedin str., 4, Russia

³ SM-Clinic, 123022, Moscow, 13 2nd Zvenigorodskaya str., p. 40, Russia

Ella Vitalievna Churyukina — Cand. Sci., Associate professor, Head of Division for Allergic and Autoimmune diseases. Rostov State Medical University. Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of FSBEI HE «Kuban State Medical University» MOH Russia, Krasnodar, Russia, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Ekaterina Alekseevna Portnyaga — allergist-immunologist, pediatrician SM-Clinic, Moscow, ORCID ID: 0009-0003-5030-917X, e-mail: p_zetta@mail.ru.

Annotation

Introduction. The instructions for the drug dupilumab indicate that the administration of a single loading dose on the first day leads to the rapid achievement of clinically effective concentrations within 2 weeks, which we saw in the example of our patient and her real clinical response to the first injection.

Presentation of a clinical case. Under our medical supervision was a 17-year-old patient with severe atopic dermatitis, resistant to traditional therapy. Heredity for allergic pathology is burdened: the girl's mother suffers from pollen allergy. Initially before the start of therapy: SCORAD — 88 points, EASI — 48.8 points, IGA — 4, blood eosinophils — 11% (1188 cells/ml), total IgE — 1102.0 IU/ml; the content of nitric oxide in exhaled air (FeNO) is 30 ppb. On April 28, 2021, the patient was administered dupilumab at a dose of 600 mg. Assessment of atopic dermatitis control in points upon admission to the hospital 2 weeks after the first administration of dupilumab: on the SCORAD scale — 44.5 points; EASI — 13.8 points; IGA — 2 points, eosinophils — 9% (1070 cells/ml); total IgE — 840 IU/ml; FeNO — 5 ppb.

Conclusion. This clinical observation clearly illustrates the fact that patients with severe atopic dermatitis who don't respond to first-line therapy can achieve positive clinical results after the first use of a recombinant human monoclonal antibody (IgG4).

Keywords: atopic dermatitis, biotherapy, dupilumab.

For citation: Churyukina EV, Portnyaga EA. A clinical case of atopic dermatitis with a rapid positive effect from the use of a genetically engineered biological drug in a teenager. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 1: 20-26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-20-26>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. До настоящего времени во всем мире наблюдается постоянный рост атопических заболеваний, самой ранней формой проявления которых является именно атопический дерматит, который развивается на фоне генетической предрасположенности к атопии [2].

Современное понимание патогенеза АД основано на иммунологических особенностях лимфоцитарного инфильтрата с примесью дендритных клеток, повышенным уровнем медиаторов воспаления в пораженных тканях и дефектами кожно-

го барьера [3]. Выявлено, что в основе аллергических заболеваний лежит изменение соотношения субпопуляций Т-хелперных клеток в пользу фенотипа TH2 [2]. Именно Т2-воспаление лежит в основе целого ряда заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит, атопический дерматит, эозинофильный эзофагит и др. [4]. Ключевыми цитокинами, участвующими в каскаде воспалительных реакций при Т2-воспалении, являются ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-5. Стоит отметить, что в клинической практике нередко встречается сочетание аллергических заболеваний: бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита и АД [4, 5]. Учитывая вклад одних и тех же цитокинов в развитие воспаления при различных состояниях, перспективным может быть использование одного пре-

парата для лечения разных Т2-ассоциированных заболеваний у одного пациента [4, 6].

Появившаяся информация о патогенезе развития АтД сподвигла ученых на поиск препаратов, ингибирующих цитокины, участвующие в процессе воспаления. Современная иммунология активно изучает роль отдельных клеток и молекул в патогенезе аллергических заболеваний для диагностики, терапии и мониторинга эффективности терапии [7]. Первым таргетным биологическим препаратом для лечения АтД стал дупилумаб — рекомбинантное моноклональное антитело к общей субъединице рецептора ИЛ-4 и ИЛ-13, которое за счет ингибирования функций двух ключевых цитокинов подавляет Т2-воспалительный ответ и может быть предпочтительным препаратом для терапии среднетяжелого и тяжелого, непрерывно-рецидивирующего АтД [8]. Дупилумаб отвечает за ингибирование иммунных нарушений, характеризующихся фенотипом Th2 [9, 10]. Клинические исследования, проводимые более 10 лет, подтвердили эффективность и безопасность дупилумаба при лечении АтД [11–13]. Большое количество исследований свидетельствует об эффективности дупилумаба при лечении всех состояний, характеризующихся Th2-опосредованным воспалением [4, 14]. В России дупилумаб одобрен для подкожного введения при лечении пациентов в возрасте от 6 лет и старше по показаниям «АтД среднетяжелого и тяжелого течения», с 12 лет — «бронхиальная астма», с 18 лет — «полипозный риносинусит» [15]. Препарат выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 200 или 300 мг дупилумаба. Дупилумаб вводят подкожно, в случае необходимости препарат можно хранить при комнатной температуре (до 25 °С) в течение 14 дней; инъекцию может делать либо сам пациент (в область бедра или живота), либо лицо, ухаживающее за ним (в верхнюю часть плеча) [4, 16].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка (17 лет) с отягощенной по аллергопатологии наследственностью (мать девочки страдает пыльцевой аллергией) страдает атопическим дерматитом с раннего детства. Кожный синдром дебютировал с 6 месяцев в виде гиперемии в области верхних конечностей. Педиатром был поставлен диагноз «потница». В возрасте 10 месяцев гиперемия наблюдалась на верхних и нижних конечностях, врач-аллерголог поставил диагноз

«атопический дерматит, пищевая аллергия». Было назначено лечение метилпреднизолона ацепонатом с положительным эффектом.

Кожный синдром рецидивировал до 5 лет весной и осенью с улучшением летом, во время пребывания на море. В 3 года была госпитализирована в связи с развившейся стрептодермией.

В 2013 году с сильным обострением обратилась к врачу-дерматовенерологу по месту жительства. Была назначена местная терапия. Наблюдался временный положительный эффект в течение 1–2 месяцев.

Заболевание носило волнообразный характер, в течение 5 лет курсами использовала топические глюкокортикостероидные (ГКС) средства с не продолжительным положительным эффектом.

С января 2020 года отмечалось выраженное ухудшение, со слов пациентки, после перенесенного стресса. Весной 2020 года с жалобами на гиперемию кожи, зуд, расчесы, лихенизацию в области верхних и нижних конечностей, спины, лица была госпитализирована в областную больницу по месту жительства, получила внутривенно капельно дексаметазон (4 мг), 0,9%-й раствор хлорида натрия, антигистаминные препараты, наружную терапию ГКС без положительного эффекта.

С марта 2020 года в связи с рефрактерностью к проводимой терапии, неоднократно получала стационарное лечение. Постоянно принимала неседативные антигистаминные препараты (АГП), топические глюкокортикостероиды, в стационаре — системные ГКС.

Аллергообследование (21.04.2020) (S-IgE): пыльцевые (луговые травы — 2 класс); бытовые (домашняя пыль — 3 класс); эпидермальные (шерсть кошек — 3 класс, шерсть собак — 2 класс); пищевые (куриные яйца — 3 класс).

Кошек и собак в доме пациентки нет, куриные яйца в пищу не употребляет, в доме регулярно старается делать влажную уборку.

В декабре 2020 года, в связи с сохраняющимися высыпаниями, обратилась в больницу по новому месту жительства, где получила терапию без положительного эффекта. В декабре 2020 года в ФГБУ ГНЦДК Минздрава России в условиях круглосуточного стационара получала стандартное лечение. В марте 2021 года в связи с появлением новых высыпаний повторно обратилась в ФГБУ ГНЦДК Минздрава России, где, в связи с тяжестью и распространенностью кожного патологического про-

Таблица 1. Сравнительные данные клинических проявлений
Table 1. Comparative data of clinical manifestations

Дата	SCORAD	EASI	IGA
26.04.21	88 баллов	48,8 балла	4 балла
11.05.21	44,5 балла	13,8 балла	2 балла

Таблица 2. Сравнение данных лабораторных показателей
Table 2. Comparison of laboratory data

Дата	IgE общий	Эозинофилы	FeNO
27.04.21	1102,0 МЕ/мл	11 % (1188 кл/мкл)	30 ppb
11.05.21	840 МЕ/мл	9 % (1070 клеток/мл)	5 ppb

цесса, рекомендовано вновь лечение в условиях круглосуточного стационара.

С 24.03.21 после очередной госпитализации получает иммуносупрессивную терапию (Циклоспорин 100 мг по 1 капсуле 2 раза в день). Учитывая торпидность и тяжесть течения кожного патологического процесса, предложено рассмотреть вопрос о назначении генно-инженерной биологической терапии пациентке, в случае неэффективности иммуносупрессивной терапии.

Через месяц 26.04.2021 года пациентка была госпитализирована в стационар в г. Ростове-на-Дону для обследования и начала генно-инженерной биологической терапии дупилумабом в связи с неэффективностью иммуносупрессивной терапии.

Оценка контроля атопического дерматита в баллах при поступлении в стационар до введения дупилумаба: по шкале SCORAD — 88 баллов; EASI — 48,8 балла; IGA — 4 балла.

У пациентки отмечались жалобы на кожные высыпания в области волосистой части головы, лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей, сопровождающиеся выраженным зудом, чувство стянутости, жжение кожи.

Лабораторные показатели: эозинофилы крови (ОАК) за 27.04.2021 — 11 % (1188 кл/мкл). Общий IgE — 1102,0 МЕ/мл.

27.04.2021 был измерен показатель содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) — 30 ppb, при норме от 0 до 19 ppb. При этом у пациентки никогда не было зафиксировано признаков удушья или приступы кашля.

28.04.2021 года пациентке был введен дупилумаб в дозе 600 мг (начальная доза).

Через 2 недели пациентка госпитализирована для введения второй дозы препарата. Оценка

контроля атопического дерматита в баллах при поступлении в стационар через 2 недели после введения первой дозы дупилумаба (табл. 1): по шкале SCORAD — 44,5 балла; EASI — 13,8 балла; IGA — 2 балла.

Лабораторные показатели через 2 недели (табл. 2): эозинофилы — 9 % (1070 клеток/мл); общий IgE — 840 МЕ/мл; FeNO — 5 ppb.

Пациент дал согласие на проведение биологической терапии и использование полученных результатов обследования в научных целях.

На данный момент пациентка продолжает находиться на биологической терапии. Атопический дерматит в стадии контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные свидетельствуют, что дупилумаб при применении у подростков вызывает значительное улучшение симптомов на 16-й неделе (рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование (LIBERTY AD ADOL), в котором 251 подросток с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени получал дупилумаб по 300 мг каждые 4 недели) [17]. В нашем клиническом случае уже через неделю после начала биологической терапии с применением дупилумаба отмечено выраженное улучшение клинических и лабораторных показателей. Что позволяет убедиться в эффективности препарата и необходимости проведения дальнейших исследований для производства новых эффективных и удобных способов лечения атопического дерматита. В некоторых исследованиях есть данные о раннем положительном эффекте от применения дупилумаба не только при атопическом дерматите, но и при тяжелой бронхиальной астме, эффект отмечался в первые 2 недели лечения [18].

Ранее было доказано, что дупилумаб снижает как частоту возникновения новых аллергий, так и улучшение ранее существовавших аллергических состояний [19]. Также доказано, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 снижает концентрации многих из этих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (exhaled nitric oxide fraction, FeNO) — маркер воспаления в легких [20]. В связи со снижением показателя FeNO в данном клиническом случае можно сделать предположение, что в будущем стоит оценивать показатели FeNO у пациентов с атопическим дерматитом с целью прогнозирования эффективности терапии в профилактике бронхиальной астмы.

Биологическая терапия по своему прорывному действию сравнима с инновационными в свое время, антибиотикотерапией и вакцинацией. Несомненно, перспективы биологической терапии в аллергологии огромные и не исчерпываются только контролем симптомов заболевания. Дупилумаб является успешным представителем своего класса препаратов, обладающим благоприятным

профилем эффективности и безопасности, благодаря чему способен занять важную нишу в терапии аллергических заболеваний [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия дупилумабом у нашей пациентки позволила добиться значительного улучшения в течении атопического дерматита:

1. отмечалось клиническое улучшение по оценочным индексам SCORAD, EASI и IGA в два и более раза;
2. отмечалось умеренное снижение уровня эозинофилов на фоне терапии: исходно — 1188 кл/мкл, через 2 нед. — 1070 клеток/мл;
3. отмечалось снижение уровня общего IgE: исходно — 1102,0 МЕ/мл, через 2 нед. — 840 МЕ/мл;
4. прием препарата способствовал уменьшению активности воспаления (снижение FeNO с 30 до 5 ppb);
5. отмечалось улучшение качества жизни.

Данный клинический случай заставляет задуматься о профилактике бронхиальной астмы в рамках концепции «атопического марша» путем воздействия на ключевые мишени в иммунопатогенезе T2-ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2020. [Clinical guidelines Atopic dermatitis. 2020. (In Russ.)] https://www.nrcii.ru/specialistam/klinrecommend/atopic_dermatitis_2020.pdf
2. Хёгер Петер Г. Детская дерматология / пер. с нем. под ред. А. А. Кубановой, А. Н. Львова. Москва: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013; с. 162–163. [Hyoger Peter G. Detskaya dermatologiya / per. s nem. pod red. A. A. Kubanovoj, A. N. Lvova. Moskva: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znanij, 2013; s. 162–163. (In Russ.)]
3. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *The Journal of Dermatology*. 2021; 48: 130–139. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15664>
4. Чурюкина ЭВ. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2022; 2: 3–10. [Churyukina EV. Dupilumab: aspects of use in severe bronchial asthma in real clinical practice. *Practical pulmonology*. 2022; 2: 3–10. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2022-12937>
5. Кузубова НА, Титова ОН. T2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Медицинский совет*. 2020; (17): 57–64. [Kuzubova NA, Titova ON. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditinskij sovet = Medical Council*. 2020; (17): 57–64. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-57-64>
6. Передельская МЮ, Ненашева НМ, Передельский ЮА и др. Эффективность и безопасность дупилумаба у пациентки с T2-ассоциированными заболеваниями. *Практическая пульмонология*. 2020; 3: 12–18. [Peredelskaya MYu, Nenasheva NM, Peredelskiy YuA et al. The Efficacy and Safety of Dupilumab in a Patient with T2-associated Diseases. *Practical pulmonology*. 2020; 3: 12–18. (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-dupilumaba-u-patsientki-s-t2-assotsiirovanymi-zabolevaniyami>
7. Ревякина ВА, Геппе НА, Малахов АБ, и др. Биологические препараты в терапии атопического дерматита и бронхиальной астмы: фокус на дупилумаб. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021; 2: 129–137. [Reviakina VA, Geppe NA, Malakhov AB et al. Biological drugs in the therapy of atopic dermatitis and bronchial asthma: focus on dupilumab. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 2: 129–137. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.201053>

8. Себекина ОВ, Передкова ЕВ, Ненашева НМ и др. Биологическая терапия у пациента с тяжелым атопическим дерматитом. Клинический случай. Практическая аллергология. 2021; 1: 38–46. [Sebekina OV, Peredkova EV, Nenasheva NM, et al. Biological therapy in a patient with severe atopic dermatitis. Clinical case. Practical allergology. 2021; 1: 38–46. (In Russ.)] https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_1_38-46
9. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11: 467–74. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>
10. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50: 5–14. <https://doi.org/10.1111/cea.13491>
11. Alexis AF, Rendon M, Silverberg JI, et al. Efficacy of dupilumab in different racial subgroups of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in three randomized, placebocontrolled phase 3 trials. *J Drugs Dermatol*. 2019; 18: 804–813.
12. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020; 182: 1120–1135. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>
13. Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82: 1328–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060>
14. Gade A, Ghani H, Rubenstein R. Dupilumab. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585114/>
15. Мурашкин НН, Опрятин ЛА, Епишев РВ, и др. Новая эра в лечении атопического дерматита: результаты длительного применения дупилумаба. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 390–395. [Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV et al. New Era in Atopic Dermatitis Treatment: Results of Long-Term Dupilumab Administration. *Issues of modern pediatrics*. 2021; 20 (5): 390–395. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2312>
16. Коннов ПЕ, Арсеньева АА. Эффективность и безопасность применения первого таргетного биологического препарата дупилумаб в терапии тяжелого непрерывно-рецидивирующего атопического дерматита. Вестник дерматологии и венерологии. 2023; 99 (1): 62–70. [Konnov PE, Arsenieva AA. Efficacy and safety of the first targeted biological drug dupilumab in the treatment of severe continuously relapsing atopic dermatitis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023; 99 (1): 62–70. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv1384>
17. Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically Meaningful Responses to Dupilumab in Adolescents with Uncontrolled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Post-hoc Analyses from a Randomized Clinical Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb; 21 (1): 119–131. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y>
18. Tani N, Kataoka N, Kunimatsu Y, et al. Early responders within seven days of dupilumab treatment for severe asthma evaluated by patient-reported outcome: a pilot study. *Multidiscip Respir Med*. 2021 Mar 17; 16 (1): 736. <https://doi.org/10.4081/mrm.2021.736>
19. Bieber T. In search of the Holy Grail in atopic dermatitis: Will dupilumab become the first disease-modifying atopic dermatitis drug? *Allergy Clin Immunol*. 2023 Mar; 151 (3): 694–696. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.824>
20. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutat Res*. 2010; 1 (2): 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005>
21. Смолкин ЮС, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 61 (2): 27–40. [Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. The application of the biological treatment in atopic dermatitis: focus on dupilumab. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 61 (2): 27–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10005>

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Чурюкина Э. В. — курация, лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

Портняга Е. А. — курация пациента, диагностический мониторинг пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Ella V. Churyukina – curation, treatment of patients, review of literature, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article.

Ekaterina A. Portnyaga – curation of patients, diagnostic monitoring of patients, review of literature, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты и их законные представители добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patients and patient's parents.

Синдром Якобсена: отчет о клиническом случае

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Статья поступила 12.02.2024
Статья принята в печать 14.03.2024
УДК 616-007-053.1:575.224.23

**Конфликт интересов:**

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Барычева Л. Ю.^{1,2}, Бачиева Л. И.¹, Козьмова Н. А.¹¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия² ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

Барычева Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, врач аллерголог-иммунолог, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Бачиева Лейла Ибрагимовна — ординатор 2-го года кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Козьмова Наталья Александровна — ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozмова@mail.ru.

Аннотация

Введение. Синдром Якобсена (СЯ) — редкое генетическое заболевание, связанное с делецией хромосомы 11q, характеризующееся множественными пороками развития, гематологическими и иммунными расстройствами. Развитие иммунодефицита при СЯ часто является недооцененным, что приводит к рецидивирующим инфекционным осложнениям.

Изложение клинического случая. В статье приведено клиническое наблюдение пациента с делецией хромосомы 11q и комбинированным иммунодефицитом.

У нашего пациента отмечались рецидивирующие инфекции, цитопенический синдром, комбинированный иммунодефицит, а также другие клинические проявления синдрома Якобсена. Кроме снижения сывороточных иммуноглобулинов, установлен глубокий дефицит Т-клеточного звена иммунитета с низким содержанием Т-лимфоцитов — недавних эмигрантов из тимуса.

Заключение. Особенностью представленного клинического случая является то, что при сравнительно небольшом объеме делеции 11q у ребенка реализовался полный клинический фенотип заболевания и глубокий комбинированный иммунодефицит. Статья написана для улучшения знаний врачей об этой редкой форме врожденного иммунодефицита.

Ключевые слова: синдром Якобсена, синдром делеции 11q, комбинированный иммунодефицит.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Бачиева ЛИ, Козьмова НА. Синдром Якобсена: отчет о клиническом случае. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 27-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Jacobsen's syndrome: case report

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

Received 12.02.2024
The article is accepted for publication 14.03.2024

Conflict of Interest:

The authors state that there is no external funding for the study.
The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Liudmila Yu. Barycheva^{1,2}, Leila I. Bachieva¹, Natal'ja A. Koz'mova¹¹ Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia.² Regional Children's Clinical Hospital, 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia.

Liudmila Yurievna Barycheva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, врач аллерголог-иммунолог.

Адрес: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

For correspondence:

Lyudmila Yurievna Barycheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital.

Address: 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Leila Ibragimovna Bachieva — 2nd year resident at the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Natal'ja Aleksandrovna Koz'mova — assistant of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-koz'mova@mail.ru.

Annotation

Introduction. Jacobsen syndrome (JS) is a rare genetic disease associated with the deletion of chromosome 11q, characterized by multiple malformations, hematological and immune disorders. The development of immunodeficiency in JS is often underestimated, which leads to recurrent infectious complications.

Presentation of a clinical case. The article presents a clinical case of a patient with a deletion of chromosome 11q and combined immunodeficiency. Our patient had recurrent infections, cytopenic syndrome, combined immunodeficiency, as well as other clinical manifestations of Jacobsen syndrome.

In addition to a decrease in serum immunoglobulins, a deep deficiency of the T-cell link of immunity with a low content of T-lymphocytes, recent emigrants from the thymus, has been established.

Conclusions. The peculiarity of the presented clinical case is that with a relatively small amount of deletion 11q, the child realized a complete clinical phenotype of the disease and a deep combined immunodeficiency. The article was written to improve doctors' knowledge about this rare form of congenital immunodeficiency.

Keywords: Jacobsen syndrome, del 11q, combined immunodeficiency.

For citation: Barycheva LYu, Bachieva LI, Koz'mova NA. Jacobsen's syndrome: case report. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 1: 27-35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-27-35>

ВВЕДЕНИЕ. Синдром Якобсена (JBS; MIM 147791), также известный как синдром терминальной делеции 11q, представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное потерей непрерывного набора генов, расположенных на длинном плече 11-й хромосомы [1, 2, 3]. Заболевание встречается с частотой 1 на 100 000, при соотношении женщин и мужчин 2:1 [4, 5]. 85% зарегистрированных случаев возникают в результате мутаций de novo [4].

Со времени первого описания синдрома Якобсена в 1973 г. было зарегистрировано более 200 случаев, которые характеризуются делециями, затрагивающими теломерную область хромосомы 11. Размер делеции составляет 7–20 Мб, а проксимальная точка разрыва расположена внутри или ближе к теломерному концу поддиапазона 11q23.3 [6, 7, 8]. Эта терминальная гаплонедостаточность может повлиять на функцию более чем 100 различных генов. Диагноз полного синдрома устанавливается при включении в делецию генов BSX, NRG1, ETS-1, FLI-1 и RICS (ARHGAP32). Пациенты с более мелкими делециями имеют частичный фенотип [2, 6]. Вариативность фенотип-генотип может быть связана с неполной пенетрантностью, а также с другими представляющими интерес генами, расположенными на 11q, такими как TIRAP, FLI-1, NFRKB, THYN1 и SNX19 [9].

Заболевание охватывает широкий спектр клинических проявлений. Исследования показывают,

что 97% пациентов имеют умственную отсталость от легкой до тяжелой степени. Степень нейрокогнитивного дефицита тесно связана с размером делеции [5, 10].

Аномалии тромбоцитов встречаются в 88,5–94% процентов случаев. Отмечается неонатальная тромбоцитопения, которая может пройти со временем, и дисфункция тромбоцитов, имеющая стойкий характер [11]. В костном мозге наблюдается увеличение количества мелких мегакариоцитов (микромегкариоцитов) и задержка их созревания [12].

Врожденные пороки сердца, чаще всего дефекты межжелудочковой перегородки и левосторонние обструктивные поражения, встречаются у 56% пациентов и являются наиболее распространенной причиной смертности [5, 7]. Синдром гипопластического левого сердца, один из наиболее тяжелых врожденных пороков сердца, описан у 5–10% пациентов с синдромом Якобсена (по сравнению с 0,02% в общей популяции) [13]. Исследования на людях и мышах показали, что ген ETS-1, расположенный в «кардиальной критической области» концевой части хромосомы 11, является причиной врожденных пороков сердца [2, 13].

Черепно-лицевой дисморфизм (> 40%) чаще проявляется в виде тригоноцефалии, глазного гипертелоризма, косоглазия, птоза век, колобомы радужки, широкой переносицы. На руках отмечается кожная синдактилия, аномальные ладонные складки, гипопластические области тенара. Сто-

Список сокращений/list of abbreviations:

BSX:	brain specific homeobox
ETS-1:	proto-oncogene 1, transcription factor
FLI-1:	proto-oncogene, ETS transcription factor
JAM3:	junctional adhesion molecule 3
KREC:	kappa-deleting recombination excision circle
NFRKB:	nuclear factor related to kappaB binding protein
NRGN:	neurogranin
RICS:	Rho GTPase activating protein 32
SNX19:	sorting nexin 19
THYN1:	thymocyte nuclear protein 1
TIRAP:	TIR domain containing adaptor protein
TREC:	T-cell receptor excision circle
АДФ:	аденозиндифосфат
ВВИГ:	внутривенный иммуноглобулин
ВПС:	врожденный порок сердца
ДМЖП:	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП:	дефект межпредсердной перегородки
ЗВУР:	задержка внутриутробного развития
НК:	нарушение кровообращения
ОША:	оценка по шкале Апгар
ПКИГ:	подкожный иммуноглобулин
СЯ:	синдром Якобсена
ФК:	функциональный класс
ХБП:	хроническая болезнь почек

пы короткие, плоские, с синдактилией 2-го и 3-го пальцев [5, 7].

В 2004 г. P. D. Grossfeld с соавторами провели проспективный анализ 110 пациентов с синдромом терминальной делеции 11q. В исследуемой когорте не было выявлено отчетливых признаков иммунодефицита, не зарегистрировано опасных для жизни и (или) оппортунистических инфекций. Однако рецидивирующие эпизоды среднего отита и (или) синусита были частыми и наблюдались у 42 из 78 пациентов (54%) [5].

Первым иммунным дефектом, зарегистрированным при этом синдроме, был дефицит антител [14]. В ряде исследований было отмечено снижение всех классов иммуноглобулинов (IgA,

IgM, IgG) и нарушение специфического анти-телообразования в ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной, что характерно для пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью [15]. Механизм, посредством которого терминальная делеция хромосомы 11 способствует развитию иммунодефицита до конца не изучен. Предполагается, что иммунная недостаточность возникает преимущественно из-за потери генов ETS (ETS-1) или FLI-1. ETS-1 высоко экспрессируется в НК-клетках, В- и Т-лимфоцитах и участвует в развитии НК-клеток, дифференцировке Т- и В-лимфоцитов [16, 17, 18].

Лишь в 2020 г. заболевание было расценено, как врожденный дефект иммунной системы и включено в классификацию первичных иммунодефицитов, а именно в группу комбинированных первичных иммунодефицитных состояний с синдромальными проявлениями [19].

ИЗЛОЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Приводим описание клинического наблюдения пациента 7 лет с диагностированным синдромом Якобсена. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик К. родился от второй беременности, вторых родов, на 37-й неделе гестации. Парентерально в 18 недель установлен порок сердца. Масса тела при рождении 2030 г, длина — 46 см, ОША (оценка по шкале Апгар) — 7/8 баллов. В периоде новорожденности диагностирована тетрада Фалло (декстрапозиция аорты, мембранозный дефект межжелудочковой перегородки до 6,9 мм, вторичный дефект межпредсердной перегородки до 5,0 мм, гипертрофия межжелудочковой перегородки). Недостаточность кровообращения 1Б. ФК 2 (NYHA). Задержка внутриутробного развития 3-й ст., аномалии лицевого скелета. В возрасте 10 месяцев осуществлена радикальная коррекция двойного отхождения магистральных сосудов от правого желудочка.

В связи с наличием врожденных пороков развития ребенок обследован генетиком, исключены наследственные болезни обмена, установлен нормальный мужской кариотип (46 XY), констатирован диспластический фенотип: лицевой дисмо-



Рис. 1. Признаки лицевого дисморфизма: тригоноцефалия, широкая переносица, гипертелоризм глаз, птоз, низко посаженные ушные раковины, тонкая верхняя губа

Fig. 1. Signs of facial dysmorphic disorder: trigonocephaly, wide bridge of the nose, hypertelorism of the eyes, ptosis, low-set auricles, thin upper lip

рфизм, тригоноцефалия черепа, гипертелоризм, антимоңголоидный разрез глаз, птоз, высокое готическое небо, аномалия наружного слухового прохода слева, килевидная грудь (рис. 1).

С первых месяцев жизни отмечалась задержка психомоторного развития, беспокойное поведение, нарушение сна, аутоагрессия. Наблюдался неврологом с диагнозом «Симптоматическая эпилепсия». Умственная отсталость. Поведенческие нарушения. Аллалия. В 7 лет — речь жестовая, говорит отдельные слова, не фиксирует внимание, моторно неловкий, объем активных движений существенно ограничен.

В возрасте 5 лет диагностирован поликистоз левой почки, хроническая болезнь почек 1–2-й ст.

С раннего возраста у мальчика отмечались частые респираторные инфекции — ОРВИ (до

9 раз в год), экссудативный и гнойный средний отит, бронхит, плохая прибавка в весе. До 3 лет отмечено 4 эпизода гнойного отита, дважды госпитализирован в стационар по поводу бронхопневмонии, получал повторные курсы антибактериальной терапии (не менее 4 в год). С 1 г. 4 мес. в общем анализе крови появились тромбоцитопения в диапазоне $78-88 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкопения — $3,3-1,6 \cdot 10^9/\text{л}$. В возрасте 3 лет мальчик попал в поле зрения аллерголога-иммунолога Краевой детской клинической больницы г. Ставрополя, установлено значительное снижение показателей TREC (T-cell receptor excision circle), всех популяций Т-лимфоцитов, гипоиммуноглобулинемия (таблица 1). Учитывая характерный фенотип, был заподозрен первичный иммунодефицит, синдром Ди Джорджи. Однако паратиреоидный гормон, ионизированный кальций были в пределах референсных значений. Мальчику инициирована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ), а в последующем подкожными иммуноглобулинами (ПКИГ), назначена профилактическая антимикробная терапия (ко-тримоксазол, флуконазол, азитромицин).

Для уточнения диагноза в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева проведена флуоресцентная *in situ* гибридизация FISH на хромосому 22, однако делеция 22q11.2 не обнаружена. Кровь ребенка была направлена на NGS-секвенирование нового поколения, «панель иммунологическая». Выявлено двукратное снижение покрытия прочтения всех экзонов гена FLI-1, локализованного на 11-й хромосоме, что указывало на делецию одной из двух копий гена. При уточнении размера дефекта методом молекулярно-генетического микроматричного анализа установлена терминальная делеция участка 11-й хромосомы 11q24.2q25 размером 10084933 пар нуклеотидов с охватом 44 генов в области дисбаланса, а также микродупликации 16-й хромосомы 16p13.11 размером 14435773 пар нуклеотидов (31 ген) и 22-й хромосомы 22q13.31q13.33 протяженностью 6730554 пар нуклеотидов (52 гена), что с высокой вероятностью свидетельствовало о несбалансированной транслокации между 11q и 22q. Ребенку подтвержден редкий синдромальный иммунодефицит: Синдром Якобсена. Тромбоцитопения Пари-Труссо. В число генов, попавших в зону дисбаланса, вошли гены, ответственные

Таблица 1. Исследование субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов и тромбоцитов у пациента с синдромом Якобсена

Table 1. Investigation of subpopulations T-, B-lymphocytes, immunoglobulins and platelets in a patient with Jacobsen syndrome

Показатели	3 года	5 лет	6 лет	7 лет	Норма
Лейкоциты*10 ⁹ /л	3,8	2,23		3,5	6,1–9,9
Лимфоциты /мкл	1216	820	590	1,2	1,5–7,0
T-cell CD3 ⁺ /мкл	510	500	650	420	900–4500
Helper T-cell CD3 ⁺ CD4 ⁺ / мкл	310	300	460	290	500–2400
Naive helper T-cell CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁺ /мкл		46,5	53		200–2500
Memory helper T-cell TEMRA CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁻ /мкл		15,3	66,6		0,025–25
Cytotoxic T-cell CD3 ⁺ CD8 ⁺ / мкл	150	140	160	110	300–1600
Naive cytotoxic T-cell CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁺ /мкл		34,1	40,3		42–1300
Memory cytotoxic T-cell TEMRA CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺ CD197 ⁻ /мкл		58,7	37,9		57–340
B-cell CD19 ⁺ /мкл	280	100	120	120	200–2100
Naive B-cell IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻ /мкл		75	91		147–431
Switched memory B-cell IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺ /мкл		5	5,2		31–94
NK-cell CD16 ⁺ CD56 ⁺ /мкл	360	250		160	100–1000
TREC/мкл	1,9	2,9	0		30–327
KREC/мкл	48,1	36	20,9		75–541
IgA (г/л)	0,31	0,27	0,28	0,41	0,9–1,9
IgM (г/л)	0,34	0,17	0,12	0,2	0,8–1,9
IgG (г/л)	2,9	5,52	8,79	9,0	8,7–11,7
Тромбоциты*10 ⁹ /л	60	80	78	95	204–356

за развитие иммунных реакций (TIRAP, FLI-1, JAM3).

Для того чтобы оценить иммунную дисфункцию у нашего пациента, мы проанализировали показатели иммунофенотипирования и сывороточных иммуноглобулинов в течение 4 лет наблюдения (таблица 1). Установлено критическое снижение TREC и KREC («БиТ-тест» (АО «Генериум», Россия)), стойкий Т-клеточный иммунодефицит с уменьшением уровня общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических лимфоцитов. Выявлено уменьшение наивных Т-хелперов и Т-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также наивных В-лимфоцитов и переключенных В-лимфоцитов памяти (Switched memory B-cell).

Снижение этих показателей сочеталось с гипои- муноглобулинемией.

Низкими на протяжении всего периода наблюдения оставались уровни В-лимфоцитов, сывороточных IgA, IgM. Показатели IgG нормализовались благодаря регулярной заместительной терапии ВВИГ/ПККИГ.

Учитывая наличие делеции гена FLI-1, приводящей к развитию тромбоцитопении с дефектом плотных гранул тромбоцитов, проводилось функциональное исследование тромбоцитов — отмечено снижение агрегации тромбоцитов с ристоцетином до 29% и адреналином до 38%, агрегация с АДФ (аденозиндифосфат) оказалась в пределах нормы — 36%.

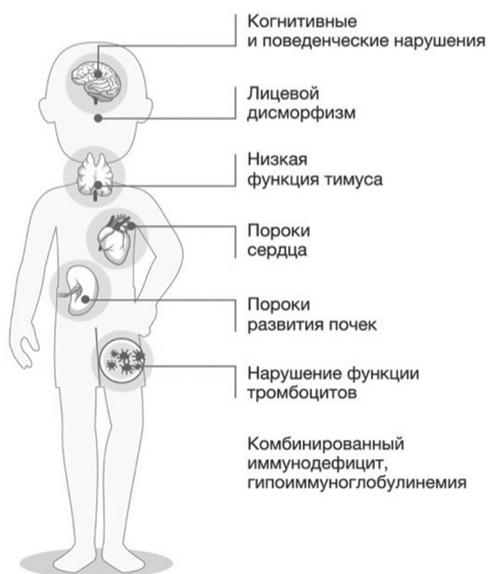


Рис. 2. Клинические особенности синдрома Якобсена
Fig. 2. Clinical features of Jacobsen syndrome

На фоне профилактического лечения серьезные системные инфекционные заболевания не реализовались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Якобсена — редкая форма генетического заболевания, которая недавно была классифицирована как первичный комбинированный иммунодефицит [15, 19].

Представленный нами случай соответствовал полному клиническому фенотипу заболевания, несмотря на генетические признаки неполного синдрома Якобсена. У нашего пациента наблюдались типичные дисморфические особенности, такие как низкий рост, микроцефалия, аномалии лицевого скелета, врожденный порок сердца, хроническая болезнь почек, умственная отсталость, цитопенический синдром (рис. 2).

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на корреляциях генотип-фенотип, а также расшифровке генов-кандидатов, ответственных не только за когнитивные нарушения и множественные пороки развития у пациентов с синдромом Якобсена, но и за иммунные дефекты [20, 33]. Объем делеции при синдроме Якобсена может различаться (рис. 2). В нашем клиническом случае ее размер существенно меньше по сравнению с делециями, описанными в других источниках (рис. 3).

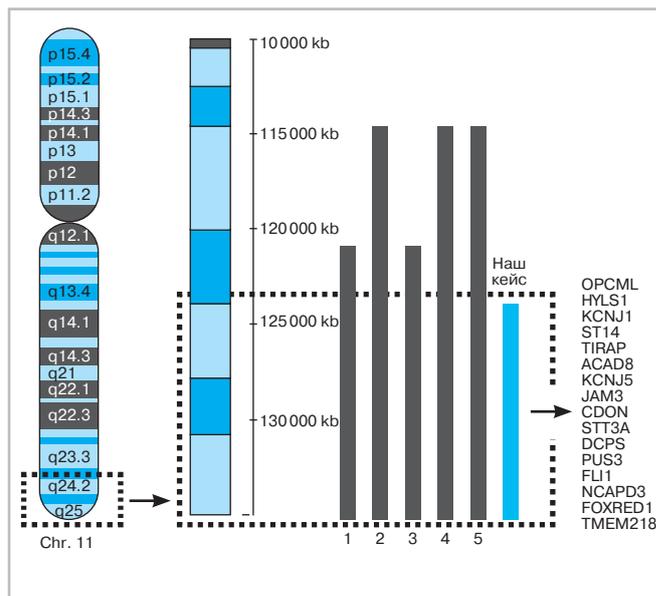


Рис. 3. Делеция $11q24.2q25$ у пациента с частичным синдромом Якобсена. Слева — хромосома 11 с критической областью удаленных генов в сравнении с делециями, описанными в доступных источниках [5, 20, 21, 22, 24]. Справа — удаленные у пациента гены
Fig. 3. Deletion $11q24.2q25$ in a patient with partial Jacobsen syndrome. On the left is chromosome 11 with a critical region of deleted genes in comparison with deletions described in available sources [5, 20, 21, 22, 24]. On the right are the deleted genes

Три гена из удаленной области $11q24.2q25$ были связаны с дефектом иммунной регуляции (FLI-1, TIRAP, JAM3).

Известно, что FLI-1 кодирует фактор транскрипции, специфичный для трансформации эритробластов. Вместе с тем гетерозиготная делеция FLI-1 может привести к дисмегакариопозу, функциональным нарушениям Т-лимфоцитов, дефициту Т-хелперных клеток и низкому уровню сывороточных IgM [23, 24, 25], что подтверждается в экспериментальных моделях [26]. Установлено, что ген FLI-1 модулирует маргинальную зону и развитие фолликулярных В-клеток у мышей [27]. Ранее было показано, что пациенты с синдромом Якобсена нередко являются обладателями делеции гена FLI-1 [2, 28, 29, 30]. Гаплонедостаточность гена FLI-1 была предложена как генетическое изменение, ответственное за дефекты иммунной системы при синдроме Якобсена.

В число генов, попавших в зону дисбаланса, вошли также гены TIRAP (607948, 611162, 614382), кодирующие сигнальный белок Toll-подобных ре-

цепторов — TLR2 и TLR4. В течение последних двух десятилетий установлена их ключевая роль в реакциях врожденного иммунного ответа на бактериальные липополисахариды, подтверждено значение в противоопухолевом иммунитете [31].

Ген JAM3 является членом семейства молекул соединительнотканной адгезии с высокой экспрессией на клеточной поверхности Т-цитотоксических лимфоцитов и активированных клеток. Кроме того, молекула JAM3 в большом количестве представлена на мегакариocyтах и тромбоцитах, что предполагает ее участие в воспалительном процессе, опосредованном моноцитами [2].

Иммунологические данные о пациентах с синдромом Якобсена в мире существенно ограничены, однако накапливаются сведения о серьезных нарушениях в процессе созревания и дифференцировки всех компартментов Т- и В-лимфоцитов при синдроме терминальной делеции 11q [32].

У нашего пациента на протяжении 4 лет наблюдения сохранялись стойкие нарушения Т-клеточного звена иммунитета и антителообразования.

В предыдущих исследованиях было показано, что снижение Т-лимфоцитов [28, 32] и их функциональные дефекты [15, 20] наблюдаются у большинства пациентов с нарушениями 11q, что нередко сопровождается повышенной чувствительностью к персистирующим герпесвирусам ЦМВ, HSV1, VZV, вирусам папилломы человека [34].

В работе Varonio M. с соавторами (2022 г.) у 66,7% пациентов с СЯ определено снижение CD3⁺-клеток, у 58,3% — Т-хелперов. Наивные Т-хелперы были низкими у 45,4% пациентов, показатели TREC — у 88,9% [32].

Данные о снижении общего числа В-лимфоцитов, а также иммуноглобулинов у пациентов с СЯ впервые были опубликованы еще в 1998 г. [33]. В ряде исследований продемонстрирована гипои иммуноглобулинемия со снижением IgG, IgA, IgM и нарушение специфического антителообразования в ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной, что совместимо с фенотипом общей вариабельной иммунной недостаточности [15]. В литературе описаны клинические случаи взрослых больных с проявлениями гуморального иммунодефицита, которые усугублялись с течением времени [23, 34]. Так, девушка с СЯ с 18-летнего возраста страдала рецидивиру-

ющими синопульмональными инфекциями, у нее отмечались снижение уровня IgG, низкое количество переключенных В-клеток памяти, а также нарушение специфического антителообразования [34]. Низкое количество В-лимфоцитов с фенотипом IgD⁻IgM⁻CD27⁺ отмечено и в других исследованиях [15], что совпадало с полученными нами данными.

В зависимости от элиминированных генов могут наблюдаться разные иммунологические фенотипы, однако их корреляции с делециями отдельных генов, расположенных в области 11q, изучены недостаточно. Trachsel T. с соавторами (2022 г.) описали пациента с СЯ и глубоким первичным иммунодефицитом, имевшим снижение титра антител против *Haemophilus influenzae*, содержания В-лимфоцитов и переключенных В-клеток памяти. Другой пациент с гетерозиготной делецией TIRAP, FLI-1, NFRKB, THYN1 и SNX19 перенес тяжелую бактериальную инфекцию, имел преимущественно низкое количество переключенных В-клеток памяти [30]. Существует мнение, что клинические проявления иммунодефицита у пациентов с СЯ могут иметь различную степень выраженности, однако усугубляются с возрастом при отсутствии лечения [23, 28, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с частичной делецией 11q имеют высокий риск врожденных ошибок иммунитета из-за утраты генов, ответственных за иммунные реакции, функция которых только изучается. Представленный клинический случай в совокупности с литературными данными свидетельствует о важности иммунологического наблюдения пациентов с СЯ. Нами показано, что даже при небольшом объеме делеции 11q может формироваться глубокий комбинированный иммунодефицит, поэтому у пациентов с СЯ необходим регулярный иммунологический скрининг путем иммунофенотипирования лимфоцитов, а также определения сывороточных иммуноглобулинов. Следует учитывать, что иммунологические нарушения могут развиваться с течением времени и требуют повторного тестирования. В случае количественного и качественного дефекта Т- и В-лимфоцитов, а также серьезных инфекционных осложнений, необходимо рассмотреть профилактическое назначение антибактериальных средств и заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCE

1. Ferrigno F, Franceschini A, Kirk R, Amodeo A. Jacobsen Syndrome with Hypoplastic Left Heart Syndrome: Outcome after Cardiac Transplantation. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022 Dec 24; 10 (1): 8. <https://doi.org/10.3390/jcdd10010008>.
2. Rodríguez-López R, Gimeno-Ferrer F, Montesinos E et al. Immune Deficiency in Jacobsen Syndrome: Molecular and Phenotypic Characterization. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 31; 12 (8): 1197. <https://doi.org/10.3390/genes12081197>.
3. Yalcintepe S, Zhuri D, Sezginer Guler H et al. First Report of Jacobsen Syndrome with Dextrocardia Diagnosed with del(11)(q24q25). *Mol Syndromol*. 2022 May; 13 (3): 235–239. <https://doi.org/10.1159/000519149>.
4. Chen CP, Wang LK, Wu PC et al. Molecular cytogenetic characterization of Jacobsen syndrome (11q23.3-q25 deletion) in a fetus associated with double outlet right ventricle, hypoplastic left heart syndrome and ductus venosus agenesis on prenatal ultrasound. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Feb; 56 (1): 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.12.004>.
5. Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet*. 2004; 129A: 51–61. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30090>.
6. Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015 Sep; 169 (3): 239–250. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31448>.
7. Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Mar 7; 4: 9. <https://doi.org/>
8. Fujino S, Yoshihashi H, Takeda R et al. White matter abnormality in Jacobsen syndrome assessed by serial MRI. *Brain Dev*. 2020 Sep; 42 (8): 621–625. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.05.001>.
9. Anzick S, Thurm A, Burkett S et al. Chromoanasythesis as a cause of Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2020 Nov; 182 (11): 2533–2539. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61824>.
10. Coldren CD, Lai Z, Shragg P et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics*. 2009 Apr; 10 (2): 89–95. <https://doi.org/10.1007/s10048-008-0157-x>.
11. Favier R, Jondeau K, Boutard P et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost*. 2003 Nov; 90 (5): 893–897. <https://doi.org/10.1160/TH03-02-0120>.
12. Gangarossa S, Schiliró G, Mattina T et al. Dysmegakaryopoietic thrombocytopenia in patients with distal chromosome 11q deletion. *Blood*. 1996 Jun 1; 87 (11): 4915–4916. PMID: 8639871.
13. Herrick NL, Lamberti J, Grossfeld P, Murthy R. Successful Management of a Patient With Jacobsen Syndrome and Hypoplastic Left Heart Syndrome. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2021 May; 12 (3): 421–424. <https://doi.org/10.1177/2150135118822678>.
14. Puglisi G, Netravali MA, MacGinnitie AJ, Bonagura VR. 11q terminal deletion disorder and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Sep; 103 (3): 267–268. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60192-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60192-5).
15. Dalm VA, Driessen GJ, Barendregt BH et al. The 11q Terminal Deletion Disorder Jacobsen Syndrome is a Syndromic Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35 (8): 761–768. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0211-z>.
16. Barton K, Muthusamy N, Fischer C et al. The Ets-1 transcription factor is required for the development of natural killer cells in mice. *Immunity*. 1998 Oct; 9 (4): 555–563. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80638-x](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80638-x).
17. Bories JC, Willerford DM, Grévin D et al. Increased T-cell apoptosis and terminal B-cell differentiation induced by inactivation of the Ets-1 proto-oncogene. *Nature*. 1995 Oct 19; 377 (6550): 635–638. <https://doi.org/10.1038/377635a0>.
18. Muthusamy N, Barton K, Leiden JM. Defective activation and survival of T cells lacking the Ets-1 transcription factor. *Nature*. 1995 Oct 19; 377 (6550): 639–642. <https://doi.org/10.1038/377639a0>.
19. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
20. Blazina Š, Ihan A, Lovrečić L, Hovnik T. 11q terminal deletion and combined immunodeficiency (Jacobsen syndrome): Case report and literature review on immunodeficiency in Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016 Dec; 170 (12): 3237–3240. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37859>.
21. Penny LA, Dell'Aquila M, Jones MC et al. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Distal 11q Deletions. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: 676–683.
22. Akshoomoff N, Mattson SN, Grossfeld PD. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: Identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet. Med*. 2015; 17: 143–148. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.86>.
23. Von Bubnoff D, Kreiss-Nachtsheim M, Novak N et al. Primary immunodeficiency in combination with transverse upper limb defect and anal atresia in a 34-year-old patient with Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Apr 30; 126A (3): 293–298. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20592>.

24. Bernaciak J, Szczaluba K, Derwinska K et al. Clinical and molecular-cytogenetic evaluation of a family with partial Jacobsen syndrome without thrombocytopenia caused by an ~5 Mb deletion del(11) (q24.3). *Am J Med Genet.* 2008; 146A: 2449–2454. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32490>.
25. Fujita H, Yanagi T, Kosaki R et al. Transverse limb defect in a patient with Jacobsen syndrome: Concurrence of malformation and disruption. *Am J Med Genet.* 2010; 152A: 1033–1035. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33151>.
26. Hart A, Melet F, Grossfeld P et al. Fli-1 Is Required for Murine Vascular and Megakaryocytic Development and Is Hemizygotously Deleted in Patients with Thrombocytopenia. *Immunity.* 2000; 13: 167–177. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00017-0](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00017-0).
27. Zhang XK, Moussa O, La Rue A et al. The transcription factor Fli-1 modulates marginal zone and follicular B cell development in mice. *J Immunol.* 2008 Aug 1; 181 (3): 1644–1654. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.3.1644>.
28. Huisman EJ, Brooimans AR, Mayer S et al. Patients with Chromosome 11q Deletions Are Characterized by Inborn Errors of Immunity Involving both B and T Lymphocytes. *J Clin Immunol.* 2022 Oct; 42 (7): 1521–1534. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01303-8>.
29. Haghi M, Dewan A, Jones KL et al. Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q-) syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Aug 15; 129A (1): 62–63. doi: 10.1002/ajmg.a.30248.
30. Trachsel T, Prader S, Steindl K et al. Case report: ETS1 gene deletion associated with a low number of recent thymic emigrants in three patients with Jacobsen syndrome. *Front Immunol.* 2022 Oct 21; 13: 867206. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.867206>.
31. Papadakos SP, Arvanitakis K, Stergiou IE et al. The Role of TLR4 in the Immunotherapy of Hepatocellular Carcinoma: Can We Teach an Old Dog New Tricks? *Cancers (Basel).* 2023 May 17; 15 (10): 2795. <https://doi.org/10.3390/cancers15102795>.
32. Baronio M, Saettini F, Gazzurelli L et al. Immunological Evaluation of Patients Affected with Jacobsen Syndrome Reveals Profound Not Age-Related Lymphocyte Alterations. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (2): 365–374. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01169-2>.
33. Sirvent N, Monpoux F, Pedeutour F et al. Jacobsen syndrome, thrombopenia, and humoral immunodeficiency. *Arch Pediatr* 1998; 5 (12): 1338–1340. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(99\)80052-9](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(99)80052-9)
34. So J, Stockley T, Stavropoulos DJ. Periventricular nodular heterotopia and transverse limb reduction defect in a woman with interstitial 11q24 deletion in the Jacobsen syndrome region. *Am J Med Genet A* 2014; 164A (2): 511–515. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36292>.
35. Кузьменко НБ, Швец ОА, Мухина АА. Редкий случай комбинированного иммунодефицита с делецией длинного плеча хромосомы 11(q) — синдром Якобсена. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020; 19 (3): 114–120. [Kuz'menko NB, Shvets OA, Muhina AA. Redkij sluchaj kombinirovannogo immunodeficitа s deleciej dlinnogo plecha xromosomy 11(q) — sindrom Yakobsena. *Voprosy` gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2020; 19 (3): 114–120. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-3-114-120>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ:

- Барычева Л. Ю.** — концепция публикации, написание текста, обзор литературы, редактирование.
Бачиева Л. И. — обзор литературы, написание текста, перевод на английский язык.
Козьмова Н. А. — наблюдение за пациентом, лабораторное обследование.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

- Liudmila Yu. Barycheva** — concept of the article, text development, literature review, editing.
Leila I. Bachieva — literature review, text development, translation into English.
Natal'ja A. Koz'mova — patient monitoring, laboratory examination.

Информированное согласие на публикацию. Законный представитель пациента добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Consent for publication. The patient's legal representative voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form.

По следам X Всероссийского Конгресса Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

FOLLOWING THE X ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>

Жужула А. А.¹, Курбатова О. В.¹, Петричук С. В.¹, Парахина Д. В.¹, Сновская М. А.¹, Мовсисян Г. Б.¹, Семикина Е. Л.^{1,2}, Потапов А. С.^{1,2}, Фисенко А. П.¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, фиброз печени, антинуклеарные антитела, HEp-2, аутоиммунитет, иммунофлюоресценция.

Для цитирования: Жужула АА, Курбатова ОВ, Петричук СВ, Парахина ДВ, Сновская МА, Мовсисян ГБ, Семикина ЕЛ, Потапов АС, Фисенко АП. Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 36-40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>

Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>

A. A. Zhuzhula¹, O. V. Kurbatova¹, S. V. Petrichuk¹, D. V. Parakhina¹, M. A. Snovskaya¹, G. B. Movsisyan¹, E. L. Semikina^{1,2}, A. S. Potapov^{1,2}, A. P. Fisenko¹

¹ Federal State Autonomous Institution “National Medical Research Center for Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

Keywords: children, autoimmune hepatitis, liver fibrosis, antinuclear antibodies, HEp-2, autoimmunity, immunofluorescence.

For citation: Zhuzhula AA, Kurbatova OV, Petrichuk SV, Parakhina DV, Snovskaya MA, Movsisyan GB, Semikina EL, Potapov AS, Fisenko AP. Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 1: 36-40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — аутоиммунное воспалительное заболевание печени, приводящее к образованию аутоагрессивных антител к собственным гепатоцитам [1]. АИГ считается редким заболеванием, его распространенность составляет 3–17 случаев на 100000 населения в Европе и США [2, 3, 4]. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 1,5–7% [2, 4, 5]. Это заболевание возникает

у детей старше 2 лет, чаще в возрасте 6–10 лет, причем болеют преимущественно лица женского пола [4, 5].

Этиология АИГ до конца не изучена [4]. В качестве одной из основных причин развития АИГ считается нарушение иммунореактивности организма у генетически предрасположенных лиц [2]. В развитии АИГ триггерами могут выступать вирусы Эпштейна — Барр, вирусы гепатитов (А, В, С, D, G), вирус простого герпеса, бактерии, ле-

карственные средства (препараты интерферона, нестероидных противовоспалительных средств, нитрофуранов и т. д.), факторы окружающей среды [2, 4]. При наличии генетической предрасположенности возникает нарушение иммунной регуляции, которая проявляется дефектом функции регуляторных Т-клеток [4]. При АИГ усиливается синтез В-клетками антител класса IgG, которые могут приводить к разрушению мембран нормальных гепатоцитов [4].

Одним из критериев постановки диагноза АИГ является наличие антинуклеарных антител (АНА) в сыворотке крови, которые выявляются у 65–78% больных с АИГ [5, 6]. Примерно у 10% больных с АИГ АНА не определяются, но их отсутствие не исключает диагноз [6]. «Золотым стандартом» и главным скрининговым методом лабораторной диагностики для выявления АНА в сыворотке крови является реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) на клеточной линии Нер-2 [3, 7]. Результат исследования представляет собой информацию о конечном титре АНА и типе свечения ядра и цитоплазмы клеток Нер-2 [7].

Выявление АНА у взрослых с АИГ сопровождается гомогенным (34–58%), гранулярным (21–34%), цитоплазматическим (27%) типами свечения или комбинацией нескольких типов [6]. Показано, что наиболее высокие титры АНА у взрослых с АИГ отмечаются при перекрестном синдроме с первичным билиарным циррозом [6]. Исследований АНА при АИГ на фоне патогенетического лечения в детском возрасте не проводилось.

Таким образом, целью нашего исследования было определить диагностическую значимость титра и типа свечения АНА у детей с АИГ на фоне лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 77 детей с АИГ (42 девочки и 35 мальчиков), которые проходили обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Из них у 65 пациентов диагностирован АИГ 1-го типа, у 8 детей — АИГ 2-го типа, у 4 — АИГ серонегативный. У пациентов с АИГ 1-го типа встречались коморбидные заболевания: АИГ + первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в 20% случаев, АИГ + аутоиммунный холангит (АИХ) — в 12%, АИГ + множественные аутоиммунные патологии — в 15%. В динамике

лечения через 6 месяцев — 1 год стандартной терапии было обследовано 16 детей. Возраст пациентов изменялся от 1,91 до 17,97 года. Все дети, находившиеся на лечении, были обследованы по стандартному протоколу, включая общий анализ крови (гематологический автоматический анализатор Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), АНА на клеточной линии Нер-2 с помощью РНИФ (Immco Diagnostics, Inc., США).

Метод РНИФ основан на инкубации сыворотки крови пациентов в серийных разведениях с эпителиальными клетками аденокарциномы гортани человека (Нер-2) в лунках предметного стекла. После удаления не связавшихся компонентов промывочным буфером в лунки предметного стекла вносили FITC конъюгат, который окрашивал связанные антитела. Результат реакции оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа Nikon Eclipse Ni (Япония) при $\times 40$ увеличении. Анализировали максимальный титр обнаружения АНА и тип свечения клеток. Нормальными значениями считали титры АНА $< 1/160$, при титре $1/160$ ответ считали низко-позитивным, $1/320$ – $1/640$ — умеренно-позитивным, $1/1280$ и выше — высоко-позитивным. Любой из выявленных типов свечений АНА мы принимали за положительный результат.

Для диагностики стадии фиброза печени использовали метод транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSence, Франция). Для оценки выраженности степени фиброза печени использовали шкалу METAVIR: стадия F0 — плотность в интервале 1,5–5,8 кПа; F1 — 5,9–7,2 кПа; F2 — 7,3–9,5 кПа; F3 — 9,6–12,5 кПа; стадия F4 (цирроз печени) — плотность 12,6 кПа и более [8, 9]. Распределение по стадиям фиброза печени было: F0 — 11 пациентов (14%), F1 — 14 (18%), F2 — 13 (17%), F3 — 9 (12%), F4 — 30 детей (39%).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), Excel (Microsoft, США), IBM SPSS Statistics 25 (США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана [нижний и верхний квартили] — Me [$Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ результатов исследования АНА у детей с АИГ выявил, что у 8 де-

тей (10%) титр составил 1/160, у 14 (18%) — 1/320, у 9 (12%) — 1/640, у 19 (25%) — 1/1280, у 15 (20%) — > 1/2560, а у 12 пациентов из 77 (15%) антитела не обнаружены.

При анализе типов свечения АНА у детей с АИГ чаще встречались: цитоплазматический (74%), гранулярный (63%) и гомогенный (57%). Смешанный, точки в ядре и ядрышковый тип свечения составляли соответственно 32%, 9% и 8% встречаемости. При высоко-положительном титре АНА (> 1/1280) чаще встречались цитоплазматический (63%), гомогенный (57%) и гранулярный (54%) типы свечения, чем при умеренно-положительном титре (1/320–1/640). Ядрышковый тип свечения (5 детей — 8%) выявлялся только при умеренно-положительном титре. Точки в ядре встречались реже, но при любом титре свечения (6 детей — 9%). Высокие титры свечения АНА у детей выявлялись в 69% при изолированном варианте АИГ 1-го типа, в то время как при сочетании АИГ с ПСХ, АИХ, множественными аутоиммунными патологиями высокие титры выявлялись у 34% детей.

Анализ титров и типов свечения от тяжести состояния по степени фиброза печени выявил фазную зависимость: от стадии фиброза F0 к F2 снижается доля детей с высоко-положительным титром АНА ($p < 0,001$), а от стадии фиброза F2 к F4 увеличивается доля пациентов с высоко-положительным титром АНА ($p < 0,05$). Мы не выявили зависимости типа свечения от стадии фиброза печени на данной выборке пациентов.

Анализ содержания АНА у 16 детей на фоне лечения показал, что у 10 пациентов титр свечения АНА снизился: у 5 из них — стал отрицательный (< 1/160), у 4 — снизился титр свечения до минимального, у 1 — был отрицательный в начале лечения и остался на таком же уровне; у 6 детей титр АНА не изменился или стал выше.

Снижение титра антител у детей (10 человек — 63%) было достоверно ($p < 0,05$) ассоциировано со снижением показателей активности заболевания: АЛТ — с 43 [20; 156,7] до 19 [12; 50,3]; АСТ — с 35,7 [27,1; 75,8] до 25,7 [20; 33] и в относительном (с 0,45 [0,2; 0,6] до 0,1 [0,09; 0,11]) и абсолютном количестве незрелых гранулоцитов (с 0,03 [0,01; 0,03] до 0,005 [0; 0,01]). При этом отмечалась тенденция к снижению СРР, ГГТ, ЩФ, WBC, нейтрофилов, СОЭ, а также тенденция к повышению альбумина, МСНС, RDW-CV.

У 6 (37%) детей на фоне терапии существенной динамики в титре свечения АНА не выявлялось, в процессе лечения также было достоверное снижение: АЛТ — с 129,5 [92,3; 333,4] до 30,5 [16,5; 48]; АСТ — с 148 [74,4; 192,9] до 41,5 [24,4; 55,0], снижением абсолютного числа незрелых гранулоцитов, повышением альбумина — с 38,1 [36,8; 40,3] до 41 [40,8; 46]. Отмечалась тенденция к снижению ГГТ, ЩФ, WBC, нейтрофилов, % незрелых гранулоцитов, СОЭ, повышению МСНС, RDW-CV. Однако биохимические показатели в этой группе были достоверно выше, чем у детей со снижением титра АНА.

У всех детей, у которых титр не снизился в процессе лечения, по шкале METAVIR определялся цирроз печени (F4), течение заболевания сопровождалось наличием других заболеваний ЖКТ: эрозивного бульбита, гастродуоденита, эрозивного гастрита, рефлюкс-эзофагита, язвенного колита. При сохранении титра АНА сохранялся и тип свечения, новых типов не появлялось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов исследования показал, что АНА выявлялись у 85% детей с АИГ, что превышает выявляемость АНА у взрослых (78%) с АИГ [10]. В отличие от взрослых, у которых были выявлены более высокие титры АНА при комбинации АИГ с ПБЦ, подобной закономерности у детей с перекрестным синдромом выявлено не было [6].

Обнаружено, что у детей с АИГ чаще встречались следующие типы свечения АНА: цитоплазматический, гранулярный и гомогенный. Сопоставление полученных данных о преобладающих типах свечения у детей с АИГ согласуется с данными Райхельсон К.Л. о выявляемых патогномоничных типах свечения АНА при АИГ у взрослых [6]. Наиболее часто выявляемые типы свечения при АИГ ассоциированы, согласно данным сайта <https://www.anapatterns.org/>, с появлением антител к цитоплазме, к нуклеопротеинам и хроматину [11].

Интересно отметить, что от стадии фиброза F0 к F2 снижается доля детей с высоко-положительным титром АНА ($p < 0,001$), а от стадии фиброза F2 к F4 повышается ($p < 0,05$). Начало заболевания, по-видимому, связано с более интенсивным образованием АНА, что подтверждается нашими данными о выявлении более высоких титров АНА

у детей с АИГ при отсутствии фиброза печени (F0). При циррозе печени (F4) доля детей с высоко-позитивными титрами АНА так же выше, чем при F1 – F3, возможно обусловлено наличием генетической предрасположенности к заболеванию и требует дальнейшего изучения [12].

При динамическом наблюдении за пациентами на фоне терапии титр АНА у большинства детей снизился через год от начала лечения, что было ассоциировано с клинической эффективностью терапии. Данный факт согласуется с данными

Ананьевой Л.П. о снижении титров АНА на фоне патогенетического лечения у взрослых с аутоиммунными заболеваниями [13].

ВЫВОДЫ

Определение АНА у детей с АИГ имеет важное клиничко-диагностическое значение. Титр АНА соотносится с тяжестью течения заболевания. Определение титра АНА можно использовать как дополнительный критерий оценки эффективности проводимой терапии АИГ у детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klotz W, Herold M. How to test antinuclear antibodies to diagnose autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2023 Nov; 79 (5): e206–e207. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.006>.
2. Гумениук ОИ, Голобоков ДО, Малахов ГА, Черненко ЮВ, Сулейманова РР, Волкова ОВ. Аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (1): 126–129. [Gumeniuk OI, Golobokov DO, Malahov GA, Chernenkov YuV, Sulejmanova RR, Volkova OV. A clinical case of autoimmune hepatitis with outcome in cirrhosis of the liver in pediatric practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020; (1): 126–129. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-173-1-126-129>.
3. Рекомендации EASL по лечению аутоиммунного гепатита. *J of Hepatol.* Русское издание. 2015; 63 (5): 111–150. [EASL recommendations for the treatment of autoimmune hepatitis. *J of Hepatol.* Russian edition. 2015; 63 (5): 111–150. (In Russ.)]
4. Месова АМ, Сексенбаева РЕ. Аутоиммунный гепатит у детей. Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016; 3: 16–19. [Medova AM, Seksenbayeva RE. Autoimmune hepatitis in children. *Bulletin of the Kazakhstan National University.* 2016; 3: 16–19. (In Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/autoimmunnyy-gepatit-u-detey-1/viewer>.
5. Григорьев КИ, Выхристюк ОФ. Аутоиммунный гепатит у детей. Лечебное дело. 2022; (3–4): 4–13. [Grigoriev KI, Vykhristyuk OF (2022). Autoimmune hepatitis in children. *Lechebnoe delo. The Journal of General Medicine.* 2022; (3–4): 4–13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12913>.
6. Райхельсон КЛ, Мительглик УА, Зубарева АС, Дунаева НВ, Булгакова ТВ, Лапин СВ, Барановский АЮ, Тотолян АА. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С. Медицинская иммунология. 2013; 15 (4): 351–360. [Raikhelson KL, Mitelglik UA, Zubareva AS, Dunaeva NV, Bulgakova TV, Lapin SV, Baranovsky AYU, Totolian AA. Incidence of autoantibodies in patients with autoimmune liver diseases and chronic hepatitis C. *Medical Immunology.* 2013; 15 (4): 351–360. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-351-360>.
7. Жужула АА, Курбатова ОВ, Сновская МА, и др. Информативность определения антинуклеарных антител при системных поражениях соединительной ткани у детей. Российский иммунологический журнал. 2023; 26 (3): 251–258. [Zhuzhula AA, Kurbatova OV, Snovskaya MA, et al. Significance of determining antinuclear antibodies in systemic connective tissue disorders in children. *Russian Journal of Immunology.* 2023; 26 (3): 251–258.] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-9961-SOD>.
8. Хроленко ПВ, Дьяконова ЕЮ, Фисенко АП, Сурков АН, Дворяковский ИВ, Яцык СП (2019). Эхографическая характеристика поверхностных структур печени при хронических формах патологии органа у детей. Российский педиатрический журнал. 2019; 22 (6), 338–343. [Khrolenko PV, Dyakonova EYu, Fisenko AP, Surkov AN, Dvoryakovskiy IV, Yatsyk SP. Echographic characteristics of the surface structures of the liver in chronic forms of organ pathology in children. *Rossiiskiy Peditricheskij Zhurnal (Russian Pediatric Journal).* 2019; 22 (6): 338–343. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-6-338-343>.
9. Курбатова ОВ, Мовсисян ГБ, Петричук СВ, Парахина ДВ, Демьянов ДС, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Семикина ЕЛ, Потапов АС, Фрейдлин ЕВ. Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 1: 53–55. [Kurbatova OV, Movsisyan GB, Petrichuk SV, Parakhina DV, Demyanov DS, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS, Freidlin EV. Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2023; (1): 53–55. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>.

10. Flikshiteyn B, Amer K, Tafesh Z, Pырsopoulos NT. Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2024 Feb; 28 (1): 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.06.004>.
11. <https://www.anapatterns.org/>
12. Patel D, Salem A, Kania B, Lewis W, Mahmoud A, Alkomos M. Autoimmune hepatitis presenting with concomitant chronic pancreatitis. *Radiol Case Rep.* 2023 Jun 15; 18 (9): 2871–2875. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.05.040>. PMID: 37359250; PMCID: PMC10285037.
13. Ананьева ЛП, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Старовойтова МН, Десинова ОВ, Овсянникова ОБ, Шаяхметова РУ, Черкасова МВ, Алексанкин АП, Насонов ЕЛ. Динамика аутоантител к топоизомеразе I на фоне лечения ритуксимабом у больных системной склеродермией. *Научно-практическая ревматология.* 2022; 60 (1): 57–63. [Ananyeva LP, Garzanova LA, Koneva OA, Starovoytova MN, Desinova OV, Ovsyannikova OB, Shayakhmetova RU, Cherkasova MV, Aleksankin AP, Nasonov EL. Anti-topoisomerase 1 antibody level changes after B cell depletion therapy in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice.* 2022; 60 (1): 57–63. (In Russ.)] <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-57-63>.

Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у детей с хронической бронхолегочной патологией в довакцинный и поствакцинный периоды

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-41-43>**Комягина Т. М., Тряпочкина А. С., Алябьева Н. М., Лазарева А. В., Фисенко А. П.**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, с. 1, Россия

Ключевые слова: хроническая бронхолегочная патология, дети, *Streptococcus pneumoniae*, серотип, ПКВ13.

Для цитирования: Комягина ТМ, Тряпочкина АС, Алябьева НМ, Лазарева АВ, Фисенко АП. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae* у детей с хронической бронхолегочной патологией в довакцинный и поствакцинный периоды. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 41-43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-41-43>

Serotype diversity of *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic bronchopulmonary pathology in the pre-vaccination and post-vaccination periods

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-41-43>**T. M. Komyagina, A. S. Tryapochkina, N. M. Alyabieva, A. V. Lazareva, A. P. Fisenko**

National Medical Research Center for Children's Health Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health,
119991, Lomonosovsky Prospekt, 2, b. 1, Moscow, Russia

Keywords: chronic bronchopulmonary pathology, children, *Streptococcus pneumoniae*, serotype, PCV13.

For citation: Komyagina TM, Tryapochkina AS, Alyabieva NM, Lazareva AV, Fisenko AP. Serotype diversity of *Streptococcus pneumoniae* in children with chronic bronchopulmonary pathology in the pre-vaccination and post-vaccination periods. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 1: 41-43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-41-43>

ВВЕДЕНИЕ. Среди детей первых лет жизни, лиц с хроническими заболеваниями и пожилых людей *Streptococcus pneumoniae* играет важную роль в развитии респираторных бактериальных инфекций. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк) является основным этиологическим фактором тяжелых инвазивных инфекций (бактериемия, менингит) и наиболее частым возбудителем острого среднего отита, синусита, а также внебольничной пневмонии [1]. Первичным местом колонизации *S. pneumoniae* у детей младшего возраста является эпителий носоглотки, где он может выявляться в составе комменсальной флоры [2]. Несмотря на то что колонизация носоглотки пневмококком часто не предшествует развитию инфекционного процесса, носительство создает резервуар инфекции и может являться начальным этапом заболевания [3].

Основным способом борьбы с пневмококковой инфекцией является вакцинопрофилактика, которая началась в Российской Федерации в 2014 году с применением 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13).

Она включает в себя значимые для педиатрической практики серотипы (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18, 19A, 19F, 23F) и характеризуется высокой иммуногенностью, а также обеспечивает длительный иммунитет и иммунологическую память [4]. Вакцинация приводит к элиминации вакцинных серотипов и росту распространенности не вакцинных, ранее редко встречавшихся серотипов как среди возбудителей инвазивных инфекций, так и при носительстве *S. pneumoniae* [5, 6].

Проблема пневмококковой инфекции у детей с муковисцидозом (МВ) и врожденными пороками развития бронхов и легких (ВПР) изучена недостаточно, так как более чем в 80% случаев *S. pneumoniae* выделяется вместе с другими бактериальными патогенами. Однако именно у пациентов с муковисцидозом бактериальные инфекции в целом являются основной причиной смертности, а у детей с ВПР бактериальные агенты могут быть ассоциированы с заболеваемостью и смертностью [7]. Поэтому понимание серотиповой структуры пневмококков и ее изменений, а также влия-

ния вакцинации на серотиповой состав штаммов *S. pneumoniae* при данных патологиях имеет огромное значение для определения тактики лечения этих детей.

ЦЕЛЬ нашего исследования: определить серотиповой состав изолятов *Streptococcus pneumoniae* у детей с хронической бронхолегочной патологией до начала массовой вакцинации против пневмококковой инфекции и в поствакцинный период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В период с 2011 по 2021 год было исследовано 140 изолятов *S. pneumoniae*, полученных из респираторных образцов (аспираты, промывные воды бронхов, мокрота) 86 детей (61,4%) с врожденными пороками развития бронхов и легких и 54 детей (38,6%) с муковисцидозом, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст детей колебался 0,3 до 17,8 года (медиана 6,5 года). Информированное согласие от родителей или законных представителей было получено. Демографические и клинические характеристики изучали согласно медицинским картам пациентов. Несмотря на отсутствие данных о вакцинальном статусе обследованных детей, в официальных источниках за 2015–2018 гг. сообщается об охвате вакциной ПКВ13 от 20,9 до 55,3% детей, рожденных в Москве [8, 9].

Все изоляты были идентифицированы с использованием традиционных бактериологических методов (морфология колоний, α -гемолиз на кровяном агаре, оптохиновый тест (Bio-Rad, Франция) и метод латекс-агглютинации (экспресс-тест Remel Europe Ltd, UK)).

Чистую культуру пневмококков серотипировали в реакциях латекс-агглютинации или набухания капсулы по Нейфельду с использованием специфических пуловых, групповых и факторных сывороток (Statens Serum Institut, Дания), а также с помощью молекулярного типирования методом мультиплексной полимеразной цепной реакции [10]. Нетипируемыми считали пневмококки, которые не дали реакцию ни с одной из пуловых сывороток. Серотипы *S. pneumoniae*, полисахариды которых были включены в ПКВ13, считались «вакцинными», все остальные серотипы считались «невакцинными» (неПКВ13). Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе типирования изолятов нами было выявлено 29 различных серотипов *S. pneumoniae*, два изолята (1,4%) были отнесены к нетипируемым. В исследуемом десятилетнем периоде большая часть пневмококков (65,%; 91/140) относилась к 11 различным вакцинным серотипам (1, 3, 4, 6А, 6В, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F). Доля невакцинных штаммов составляла 35% (49/100) и была представлена 18 серотипами (6С, 6D, 8, 9N, 10А, 11А, 15В/С, 16F, 20, 22F, 23А, 23В, 28А, 28F, 31, 34, 35С, 35F), а также двумя нетипируемыми изолятами. Среди вакцинных серотипов лидировали 19F (22,1%; 31/140); 3 (11,4%; 16/140); 14 (7,9%; 11/140) и 23F (7,9%; 11/140). У невакцинных штаммов преобладал серотип 11А (6,4%; 9/140).

При рассмотрении отдельно довакцинного (преПКВ13) и поствакцинного (постПКВ13) периодов нами было выявлено изменение частоты встречаемости вакцинных и невакцинных серотипов во времени. Пик ПКВ13 серотипов пришелся на 2012 год, входящий в довакцинный период (2011–2014 гг.). Именно в этом году 27,5% образцов имели вакцинные серотипы (25/91). Примечательно, что большая часть этих изолятов была выделена от детей с ВПР (68%; 17/25). Преобладающими вакцинными серотипами в преПКВ13-период были 14,19F и 23F (46,9%; 31/66). Эти данные согласуются с полученными ранее в нашем центре результатами для детей с носоглоточным носительством *S. pneumoniae* [6]. Среди невакцинных серотипов у детей с хронической бронхолегочной патологией наиболее часто в преПКВ13-период встречался серотип 11А (9,1%; 6/66). У детей же с носоглоточным носительством наиболее часто выявлялся невакцинный серотип 15 В/С [6].

В постПКВ13-период мы наблюдали тенденцию к росту невакцинных серотипов среди детей с хронической бронхолегочной патологией. Их количество увеличилось на 4,8%, причем большая часть образцов (36,7%; 18/49) с неПКВ13-серотипами пришлась на 2016–2017 гг., то есть сразу после внедрения вакцины в широкую клиническую практику, что согласуется с проведенными ранее исследованиями [6]. Преимущественно это наблюдалось в группе детей с ВПР, у которых количество штаммов с невакцинными серотипами увеличилось с 32,5% до 45,7% после 2014 года. Помимо увеличения количества невакцинных штаммов, в постПКВ13-период возросло их серотиповое

разнообразие. Кроме выявленных в довакцинный период (11А, 16F, 6С, 15В/С, 10А, 28А, 35С), появились 23В, 34, 31, 22F, 28F, 20, 6D, 35F серотипы. Также в поствакцинный период были обнаружены два образца, относившиеся к нетипируемым.

ВЫВОДЫ. Полученные данные доказывают влияние ПКВ13 на циркуляцию вакцинных и невакцинных штаммов *S. pneumoniae*. Увеличение числа и серотипового разнообразия невакцинных

штаммов после внедрения ПКВ13 в Российскую национальную программу иммунизации диктует необходимость постоянного наблюдения за популяцией *Streptococcus pneumoniae*. Появление штаммов с новыми невакцинными серотипами у детей с хронической бронхолегочной патологией показывает необходимость дальнейшего исследования пневмококковой популяции, включая их серотиповое разнообразие и чувствительность к антимикробным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазарева МА, Куличенко ТВ, Алябьева НМ, и др. Носоглоточное носительство *Streptococcus pneumoniae* у воспитанников детских домов, дошкольных учреждений и неорганизованных детей младше 5 лет. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 246–255. [Lazareva MA, Kulichenko TV, Alyab'eva NM, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in orphans, preschool children and unorganized children under 5 years. Current Pediatrics. 2015; 14 (2): 246–255. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i2.1293>.
2. Maeda Y, Elborn JS, Parkins MD, et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including *Streptococcus pneumoniae* isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). J Cyst Fibros. 2011 Mar; 10 (2): 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.11.003>.
3. Протасова ИН, Сидоренко СВ, Фельдблюм ИВ, и др. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6 (4): 54–66. [Protasova IN, Sidorenko SV, Feldblum IV, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children before and after pneumococcal vaccination. Fundamental and Clinical Medicine. 2021; 6 (4): 54–66. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>.
4. Сомова АВ, Романенко ВВ, Голубкова АА. Эпидемиология *S. pneumoniae*-ассоциированных пневмоний и анализ эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей до 6 лет. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (1): 25–32. [Somova AV, Romanenko VV, Golubkova AA. Epidemiology of *S. pneumoniae*-associated pneumonias and the analysis of effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in children under the age of six. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (1): 25–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-1-25-32>.
5. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. Pediatr Infect Dis J. 2010 Apr; 29 (4): 301–303. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181c391fb>.
6. Алябьева НМ, Бржозовская ЕА, Пономаренко ОА, и др. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей в Москве до и после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (3): 160–164. [Alyabyeva NM, Brzhozovskaya EA, Ponomarenko OA, et al. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Moscow before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. Russian pediatric journal. 2020; 23 (3): 160–164. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-160-164>.
7. Ciofu O, Hansen CR, Høiby N. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2013 May; 19 (3): 251–258. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32835f1afc>.
8. Отчет Минздрава России по итогам эпидемического сезона ОРВИ и гриппу 2017–2018 гг. Официальный сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: www.rosminzdrav.ru/news/2018/06/01/8132. [The official site of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: www.rosminzdrav.ru/news/2018/06/01/8132. (In Russ.)]
9. Брико НИ. Внедрение массовой пневмококковой вакцинации в России: успехи и проблемы. 3-й Евро-Азиатский саммит специалистов по пневмококковой инфекции. 2019. [Briko NI. Introduction of mass pneumococcal vaccination in Russia: successes and problems. 3rd Euro-Asian summit of specialists in pneumococcal infection. 2019. (In Russ.)]
10. Алябьева НМ, Блинова ТА, Пономаренко ОА, и др. Молекулярное типирование *Streptococcus pneumoniae* методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с учетом распространенности серотипов в Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 30–34. [Alyab'eva NM, Blinova TA, Ponomarenko OA, et al. Molecular typing of *Streptococcus pneumoniae* by the multiplex polymerase chain reaction assay in accordance to the prevalence of serotypes in the Russian Federation. Current Pediatrics. 2013; 12 (6): 30–34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i6.871>.

Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с различными формами врожденного ихтиоза

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-44-47>

Купцова Д. Г.¹, Мурашкин Н. Н.^{1,2,3}, Макарова С. Г.^{1,4}, Иванов Р. А.^{1,2}, Аветисян К. О.¹,
Радыгина Т. В.¹, Курбатова О. В.¹, Петричук С. В.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, с. 1, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

³ ФGAOУBO «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Ключевые слова: дети, ихтиоз, Th17, Treg.

Для цитирования: Купцова ДГ, Мурашкин НН, Макарова СГ, Иванов РА, Аветисян КО, Радыгина ТВ, Курбатова ОВ, Петричук СВ. Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей с различными формами врожденного ихтиоза. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 44-47. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-44-47>

Characteristics of subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with different forms of congenital ichthyosis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-44-47>

D. G. Kuptsova¹, N. N. Murashkin^{1,2,3}, S. G. Makarova^{1,4}, R. A. Ivanov^{1,2}, K. O. Avetisyan¹,
T. V. Radigina¹, O. V. Kurbatova¹, S. V. Petrichuk¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Keywords: children, ichthyosis, Th17, Treg.

For citation: Kuptsova DG, Murashkin NN, Makarova SG, Ivanov RA, Avetisyan KO, Radigina TV, Kurbatova OV, Petrichuk SV. Characteristics of subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with different forms of congenital ichthyosis. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 1: 44-47. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-44-47>

Врожденные ихтиозы (ВИ) представляют собой большую гетерогенную группу редких генетических кожных заболеваний с иммунными нарушениями и нарушениями ороговения кожи [1]. При этих заболеваниях наблюдается дефектная дифференцировка кератиноцитов и аномальное формирование эпидермального барьера [1, 2]. Возникающая в результате дисфункция кожного барьера приводит к увеличению трансэпидермальной потери воды (TEWL-показатель функций кожного барьера) и воспалению [3, 4]. Нарушение ороговения кожи независимо от формы ВИ клинически характеризуется сухостью, шелушением, гиперкератозом и эритемой [1, 2]. Исследования последних лет показали, что клинические про-

явления ВИ и прогрессирование заболевания обусловлено также неконтролируемой активацией клеток иммунной системы и медиаторов воспаления в коже [3, 5, 6]. У пациентов с ВИ было установлено, что сильная активация цитокинов семейства IL-17 и TNF α в коже тесно связаны с тяжестью заболевания и изменением показателя TEWL [7, 8].

ВИ охватывают спектр синдромальных и несиндромальных дерматозов с различной генетической основой [1, 6]. К несиндромальным ихтиозам относят наиболее охарактеризованный и распространенный фенотип — вульгарный ихтиоз (IV), обусловленный мутациями гена *FLG* (кодирующего филлаггрин). Наиболее распространенными

редкими несиндромальными формами ВИ являются ламеллярный ихтиоз (LI, мутации гена *TGM1*, кодирующий трансглутаминазу 1 и др.) и врожденная ихтиозиформная эритродермия (СIE; множественные гены), известные под общим названием аутосомно-рецессивный врожденный ихтиоз, а также кератинопатический ихтиоз (КПИ) с мутациями в генах *KRT1*, *KRT2* и *KRT10* (гены кодирующие белки кератина) [1, 9, 10]. Синдромальные формы ВИ характеризуются моногенным типом наследования, низкой распространенностью и включают синдром Нетертона (NS), который характеризуется большим количеством (> 80) мутаций гена *SPINK5* и специфическими клиническими проявлениями [1, 7].

Актуальность исследования роли иммунной системы в развитии хронического воспаления при ихтиозе обусловлена поиском эффективных таргетных методов лечения детей с различными формами ВИ. На сегодняшний день остается огромная потребность в более безопасных и эффективных методах лечения ихтиоза у детей [1, 5, 11]. Комплексное иммунофенотипирование крови у большего числа пациентов с ихтиозом позволит охарактеризовать иммунный профиль различных форм заболевания и поможет в выборе таргетной терапии при ВИ у детей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: определить особенности показателей основных и малых популяций лимфоцитов у детей с разными формами врожденного ихтиоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследовано 96 детей с несиндромальными (n = 65) и синдромальными (n = 31) формами врожденного ихтиоза, включая синдром Нетертона (NS – группа 1, n = 20), X-сцепленный ихтиоз (группа 2, n = 11), ламеллярный ихтиоз (LI – группа 3, n = 17), ихтиозиформная эритродермия (СIE – группа 4, n = 16), кератинопатический ихтиоз (КПИ – группа 5, n = 15) и вульгарный ихтиоз (IV – группа 6, n = 14). Возраст обследованных детей составил от 2 месяцев до 18 лет. Исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, обследование и лечение пациентов – в отделении дерматологии и аллергологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Диагноз и подтип ВИ был установлен на основании результатов молекулярно-генетических исследований методом NGS.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 17.06.2021). При обследовании детей получено письменное информированное согласие родителей.

У всех пациентов проводили иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови методом проточной цитометрии на цитофлуориметре «Novocyte» (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, США). Методом пошагового гейтирования в регионе CD45⁺ было определено содержание: Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺), НК-клеток (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), регуляторных Т-клеток (CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} – Treg), активированных Т-хелперов (CD4⁺CD25⁺CD127^{high} – Thact), Th17-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD161⁺ – Th17) и Th2-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺CD294⁺ – Th2).

В связи с тем, что в исследование включены дети разного возраста, для оценки изменений в основных и малых популяциях лимфоцитов рассчитывали отклонения индивидуальных показателей от уровня возрастной нормы по формуле:

$$X_n = (X_{\min} - X) / 0,01 \times (X_{\max} - X_{\min}), \text{ где}$$

X_n – значение индивидуального показателя, нормированное на возрастную норму; X – значение изучаемого показателя; X_{\max} – верхняя граница возрастной нормы; X_{\min} – нижняя граница возрастной нормы. Диапазон возрастной нормы принимали за 100%.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижний и верхний квартили) – Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проводили анализ содержания основных и малых популяций лимфоцитов у детей с синдромальными и несиндромальными формами врожденного ихтиоза. Независимо от формы ВИ, у детей выявлено увеличение содержания активированных Т-хелперов относительно показателей возрастной нормы. Анализ выявил значимое увеличение относительно

го содержания Th17-лимфоцитов в группе детей с синдромальными формами заболевания относительно показателей в группе с несиндромальными: для относительного содержания Th17 (% от Лф) отклонение от показателей нормы составило 84,3 (30–203) % против 29,0 (–2,3–77) %, $p=0,005$; для относительного содержания Th17 (% от CD4) – 111,8 (22,4–221) % против 18,2 (–12–80) %, $p=0,001$.

Анализ содержания основных популяций лимфоцитов у детей с синдромом Нетертона, X-сцепленным ихтиозом, ламеллярным ихтиозом, ихтиозиформной эритродермией, кератинопатическим ихтиозом и вульгарным ихтиозом показал, что относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, НК-клеток, В-лимфоцитов в основном находилось в пределах возрастных референсных значений, однако между формами заболевания наблюдались достоверные различия и большой разброс показателей. Для пациентов с синдромом Нетертона выявлено снижение процента цитотоксических Т-лимфоцитов ниже уровня возрастной нормы на 12,5 % (–21–42,6). Аналогичное снижение относительного содержания CD8⁺ Т-клеток получено для детей с ламеллярным ихтиозом: –10,8 (–27,1–20,7) %. В группе детей с X-сцепленным ихтиозом выявлено снижение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов ($p<0,05$), а в группе с КРІ – снижение относительно содержания В-лимфоцитов ниже возрастной нормы. Для детей с вульгарным ихтиозом характерно существенное снижение содержания НК-клеток, относительно возрастной нормы и относительно показателей детей с ламеллярным ихтиозом ($p=0,025$) и кератинопатическим ихтиозом ($p=0,002$).

Наибольшие изменения содержания лимфоцитов были выявлены при анализе малых популяций CD4⁺ Т-клеток в периферической крови у детей с разными формами ВИ. При всех изученных формах ВИ у детей установлено существенное увеличение содержания активированных Т-хелперов, которое было увеличено в 1,8–3,9 раза относительно показателей возрастной нормы. Что касается регуляторных Т-клеток, то наибольшее повышение содержания данной популяции выявлено для детей с синдромом Нетертона и составило для относительного содержа-

ния (% CD4) – 126 (46–200) %, для абсолютного (кл/мкл) – 155 (–5–349) %. В других группах детей с ВИ относительное содержание Treg находилось в диапазоне нормы, тогда как абсолютное содержание популяции было повышено в группах с LI, CIE, КРІ и IV. Стоит отметить, что при всех формах врожденного ихтиоза отмечался большой разброс содержания Treg.

Анализ содержания Th17-лимфоцитов у детей с разными формами ВИ показал, что повышение популяции наблюдалось у детей с синдромом Нетертона: относительного содержания (% CD4) на 112 (65–209) %; для абсолютного содержания (кл/мкл) на 168 (43–342) %. Повышение абсолютного количества Th17 также было выявлено в группе детей с ихтиозиформной эритродермией и составило 190 (76–311) % относительно возрастной нормы. Повышение содержания Th2-лимфоцитов было выявлено при NS, CIE и КРІ. По содержанию Th2-лимфоцитов наибольшее повышение относительно показателей возрастной нормы выявлено в группе пациентов с кератинопатическим ихтиозом на 200 (131–393) % для относительного содержания и на 399 (172–571) % для абсолютного содержания.

Таким образом, проведенное исследование позволило определить характерные отклонения показателей основных и малых популяций лимфоцитов для разных форм врожденного ихтиоза у детей. Для пациентов детского возраста с синдромом Нетертона, ихтиозиформной эритродермией и ламеллярным ихтиозом показано значительное увеличение содержания активированных Т-хелперов и Th17-лимфоцитов, а для детей с синдромом Нетертона, кератинопатическим ихтиозом, ихтиозиформной эритродермией и вульгарным ихтиозом – увеличение содержания регуляторных Т-клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о состоянии клеточного иммунитета у детей с различными формами врожденного ихтиоза расширяют понимание иммунопатогенеза данного заболевания и могут послужить основой для выбора таргетной биологической терапии, что позволит тем самым улучшить состояние пациентов и прогнозировать течение болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мурашкин НН, Аветисян КО, Иванов РА, Макарова СГ. Врожденный ихтиоз: клинико-генетические характеристики заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2022; 21 (5): 362–377. [Murashkin NN, Avetisyan KO, Ivanov RA, Makarova SG. Congenital Ichthyosis: Clinical and Genetic Characteristics of the Disease. Current Pediatrics. 2022; 21 (5): 362–377. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i5.2459>.
2. Тахтарова ТГ, Хисматуллина ЗР, Панова ЛД, Панова АН. Ихтиоз (понятие, патогистология, клиническая картина, лечение). Вестник дерматологии и венерологии. 2021; 97 (3): 6–13. [Takhtarova TG, Khismatullina ZR, Panova LD, Panova AN. Ichthyosis (concept, pathohistology, clinical picture, treatment). Vestnikdermatologiiivenerologii. 2021; 97 (3): 6–13. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv1214>.
3. Аветисян КО, Мурашкин НН, Макарова СГ, Петричук СС, Купцова ДГ. Особенности клеточного иммунитета у детей с врожденным ихтиозом и их роль в стратегии патогенетической терапии заболевания. Вопросы современной педиатрии. 2023; 22 (5): 415–424. [Avetisyan KO, Murashkin NN, Makarova SG, Petrichuk SS, Kuptsova DG. Features of Cell-Mediated Immunity in Children with Congenital Ichthyosis and Their Role in the Pathogenetic Management. Current Pediatrics. 2023; 22 (5): 415–424. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2645>.
4. Vahlquist A, Törmä H. Ichthyosis: A Road Model for Skin Research. Acta Derm Venereol. 2020; 100 (7): adv00097. Published 2020 Mar 25. <https://doi.org/10.2340/00015555-3433>.
5. Lefferdink R, Rangel SM, Chima M, et al. Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. Arch Dermatol Res. 2023; 315 (2): 305–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02325-3>.
6. Еремина АА, Герлингер АВ, Макеенко ОА, Кох НВ, Сергеева ИГ. Внедрение современных генетических и инструментальных методов обследования в ведении пациентов с вульгарным ихтиозом и атопическим дерматитом. Клиническая дерматология и венерология. 2023; 22 (4): 399–405. [Eremina AA, Gerlinger AV, Makeenko OA, Kokh NV, Sergeeva IG. Introduction of modern genetic and instrumental examination methods in patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2023; 22 (4): 399–405. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041399>.
7. Czarnowicki T, He H, Leonard A, et al. The Major Orphan Forms of Ichthyosis Are Characterized by Systemic T-Cell Activation and Th-17/Tc-17/Th-22/Tc-22 Polarization in Blood. J Invest Dermatol. 2018; 138 (10): 2157–2167. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1523>.
8. Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, et al. An IL-17-dominant immune profile is shared across the major orphan forms of ichthyosis. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139 (1): 152–165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.019>.
9. Новиков ЮА, Зыкова ЕА, Правдина ОВ. Описание клинического случая врожденной ихтиозиформной эритродермии Брока. Вестник дерматологии и венерологии. 2019; 95 (3): 46–53. [Novikov Yu A, Zyкова E A, Pravdina OV. Clinical case of Brock's congenital ichthyosiform erythroderma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019; 95 (3): 46–53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-46-53>.
10. Кошкин СВ, Чермных ТВ, Евсеева АЛ, Рябова ВВ, Рябов АН. Ламеллярный врожденный ихтиоз. Вестник дерматологии и венерологии. 2016; 92 (5): 44–50. [Koshkin SV, Chermnykh TV, Evseeva AL, Ryabova VV, Ryabov AN. Lamellar congenital ichthyosis in practice of dermatologists. Vestnik dermatologii i venerologii. 2016; 92 (5): 44–50. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2016-92-5-44-50>.
11. Петрова СЮ, Альбанова ВИ, Ноздрин КВ, Гузев КС. Основные эффекты воздействия ретинола пальмитата на структуры кожи и принципы его применения в дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2023; 99 (1): 6–17. [Petrova SY, Albanova VI, Nozdrin KV, Guzev KS. Main effects of retinol palmitate on skin structures and the technology of its use in dermatological practice. Vestnik dermatologii i venerologii. 2023; 99 (1): 6–17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv1375>.

Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

Курбатова О. В.¹, Жужула А. А.¹, Лапин С. В.², Сновская М. А.¹, Козлова Д. И.^{3,4}, Петричук С. В.¹, Купцова Д. Г.¹, Кузнецова Д. А.², Мовсисян Г. Б.¹, Комарова А. Д.¹, Радыгина Т. В.¹, Гуслев А. Б.^{2,3}, Холопова И. В.², Семикина Е. Л.^{1,5}, Макарова С. Г.^{1,6}, Потапов А. С.^{1,5}, Фисенко А. П.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, с. 1, Россия

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница №1» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона, фиброз печени, Th17-лимфоциты, антинуклеарный фактор, Нер-2, аутоиммунитет, цитокины, молекулярно-генетическое исследование.

Для цитирования: Курбатова ОВ, Жужула АА, Лапин СВ, Сновская МА, Козлова ДИ, Петричук СВ, Купцова ДГ, Кузнецова ДА, Мовсисян ГБ, Комарова АД, Радыгина ТВ, Гуслев АБ, Холопова ИВ, Семикина ЕЛ, Макарова СГ, Потапов АС, Фисенко АП. Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 48-52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

Antinuclear antibodies in children with Wilson's disease

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

O. V. Kurbatova¹, A. A. Zhuzhula¹, S. V. Lapin², M. A. Snovskaya¹, D. I. Kozlova^{3,4}, S. V. Petrichuk¹, D. G. Kuptsova¹, D. A. Kuznetsova², G. B. Movsisyan¹, A. D. Komarova¹, T. V. Radygina¹, A. B. Guslev^{2,3}, I. V. Kholopova², E. L. Semikina^{1,5}, S. G. Makarova^{1,6}, A. S. Potapov^{1,5}, A. P. Fisenko¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation, 119991, Lomonosovsky Prospekt, 2, p. 1, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education PSPbSMU named after acad. I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Hospital 1 of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I. M. Sechenov Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Keywords: children, Wilson's disease, liver fibrosis, Th17 lymphocytes, antinuclear factor, Нер-2, autoimmunity, cytokines, molecular genetic study.

For citation: Kurbatova OV, Zhuzhula AA, Lapin SV, Snovskaya MA, Kozlova DI, Petrichuk SV, Kuptsova DG, Kuznetsova DA, Movsisyan GB, Komarova AD, Radygina TV, Guslev AB, Kholopova IV, Semikina EL, Makarova SG, Potapov AS, Fisenko AP. Antinuclear antibodies in children with Wilson's disease. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 1: 48-52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВ) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, связанное с нарушением экскреции меди из организма. Избыточное накопление меди приводит к сочетанному пора-

жению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга [1, 2]. Описано около 700 мутаций белка *ATP7B* (Cu⁺⁺ transporting beta polypeptide; бета-полипептид медь-переносящей АТФ-азы), которые могут приводить к нарушению метаболизма меди [1, 2, 3]. Наиболее рас-

пространственным патогенным вариантом является миссенс-вариант, приводящий к замене гистидина на глутамин в положении 1069 кодируемого белка *c.3207C>A (p.H1069Q)* [4]. Также установлено, что этот вариант *H1069Q* ассоциирован с поздними неврологическими проявлениями [5].

Клиническая картина болезни Вильсона отличается полиморфизмом: в 40–45% случаев заболевание дебютирует с поражения печени, развивающимся в возрасте 5–18 лет; реже (в 30%) — с развития неврологических и психических расстройств [6]. Симптомы заболевания включают в себя: желтуху, отеки голеней, увеличение живота в объеме, варикозно расширенные вены пищевода, склонность к образованию кровоподтеков и увеличению длительности кровотечений. Некоторые пациенты с БВ могут иметь лишь незначительные отклонения в биохимических показателях функции печени, не имея никаких иных симптомов на протяжении многих лет. У других пациентов с БВ отмечается быстрое прогрессирование воспаления печени в виде хронического гепатита с высокой активностью, выраженной желтухой, некрозом гепатоцитов и быстрой трансформацией в цирроз печени [6]. Учитывая разнообразие клинических симптомов, существуют трудности дифференциальной диагностики болезни Вильсона с другими болезнями печени [7].

На ранних стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулума, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов, а далее — к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу [8].

Описаны нарушения в иммунной системе у пациентов с БВ, прогрессирующие с увеличением стадии фиброза печени и возрастом пациентов [9]. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с БВ изменяется и характеризуется вовлеченностью Т-клеточного звена иммунитета в процесс фиброза печени, причем изменения схожи с таковыми при других заболеваниях печени [10]. Например, различные стадии фиброза при неалкогольной жировой печени сопровождаются накоплением в тканях печени субпопуляций Т-клеток и НК-клеток с различными функциями и феноти-

пами, что обычно приводит к провоспалительным эффектам [11].

Процесс фиброобразования печени сопровождается изменениями в профиле циркулирующих цитокинов при хронических заболеваниях печени, по концентрации которых можно проводить дифференциальную диагностику между стадиями фиброза [12, 13].

Клиническая картина хронического воспаления печени при БВ мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени. Данный факт диктует необходимость выявления БВ у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы [14].

Характерной чертой хронического гепатита при БВ является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы по результатам морфологического исследования биоптатов печени [15].

БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител. Следовательно, необходимо исключать болезнь Вильсона и у пациентов с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии [15]. Тем не менее частота выявления аутоантител при БВ не исследована, описаны единичные случаи их выявления, что довольно часто позволяет ложноположительно поставить диагноз «аутоиммунный гепатит» [16].

Цель исследования: оценить наличие антинуклеарных антител, показателей клеточного иммунитета и содержание циркулирующих цитокинов у детей с БВ.

Материалы и методы. В рамках диагностических мероприятий по обследованию детей с болезнями печени, находившихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, обследовано 46 детей с клиническими признаками аутоиммунного гепатита. Всем детям была проведена оценка стадии фиброза печени методом транзитной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSense, Франция). Для диагностики степени ФП использовали шкалу METAVIR [17]. Общий анализ крови (гематологический автоматический Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), иммунофенотипирование лимфоцитов перифериче-

ской крови (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, США), определение антинуклеарного фактора (АНА) на клеточной линии HEp-2 с помощью реакции непрямой флюоресценции (РНИФ, Immco Diagnostics, Inc, США). Определение уровня циркулирующих цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализа MILLIPLEX Human Cytokine на основе технологии Luminex (Merck Millipore, Германия). Для подтверждения болезни Вильсона проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Все изменения референсной последовательности гена *ATP7B* были описаны согласно номенклатуре HGVS с учетом принятых рекомендаций [18]. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 46 обследованных детей диагноз «болезнь Вильсона» по результатам молекулярно-генетического тестирования был поставлен 11 детям (24%). Были выявлены следующие патогенные варианты гена *ATP7B*, приводящие к развитию БВ: *c.2304dup (p.M769HfsTer26)*, *c.2998G>A (p.G1000R)*, *c.3002T>G (p.V1001G)*, *c.3036dup (p.K1013QfsTer15)*, *c.3472_3482del (p.G1158FfsTer2)* и *c.3207C>A (p.H1069Q)*. Чаще в представленной выборке пациентов встречался вариант *c.3207>A (H1069Q)* в составе компаунд-гетерозиготной мутации, только у двоих детей в составе гомозиготной мутации. У 35 детей (76%) был верифицирован диагноз «аутоиммунный гепатит».

У 4 из 11 детей с диагнозом БВ с помощью РНИФ были обнаружены АНА на клеточной линии HEp-2, причем у 3 детей титр АНА был низким (1/160), а у одного пациента титр был высоким (1/2560). Ранее сообщалось только о фактах наличия низкого титра АНА у пациентов с БВ [15]. Тип свечения у всех детей с БВ был одинаковый — ядерный гранулярный (АС-2,4). Интересно отметить, что только у одного ребенка с выявленными АНА, патогенный вариант *c.3207>A (H1069Q)* находился в гомозиготном состоянии. Мутация *H1069Q* в гомозиготном состоянии приводит к развитию тяжелой печеночной недостаточности, депрессии, дизартрии и тремору в более раннем возрасте, чем мутация в компаунд-гетерозиготном состоянии [5, 19].

У ребенка с высоким титром АНА (1/2560) по данным транзистентной эластографии печени фиброз печени отсутствовал стадии F0. Возможно, такой высокий титр АНА у данного ребенка связан с наличием сенсibilизации к белку коровьего молока (3-й класс), яйцу (2-й класс), пшенице (3-й класс), общий $gE = 3043$ МЕ/мл. У детей с низким титром АНА фиброз печени варьировал от стадии F0 до F2. Следовательно, наличие АНА у детей с БВ не зависело от стадии фиброза печени на данной выборке пациентов.

Сравнение лабораторных показателей детей с БВ с наличием АНА и без антител выявило, что у первых концентрация альбумина в сыворотке была достоверно ниже, чем у вторых: $Me = 65,3$ [63,55; 66,85] г/л против $Me = 68$ [67; 69,3] г/л ($p = 0,042$).

Для детей с БВ характерно повышение содержания Т-клеток за счет популяции Т-хелперов при снижении цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток на фоне повышения Thact, Th17-лимфоцитов и Treg [20]. Содержание Treg, Th17-лимфоцитов, активированных Т-хелперов в группах детей с наличием АНА и без АНА статистически значимо не отличалось и характеризовалось большим разбросом данных, особенно в группе детей без АНА. Тем не менее можно отметить тенденцию к снижению относительного количества Treg и тенденцию к повышению относительного количества Th17-лимфоцитов в группе детей с АНА. Возможно, большой разброс показателей клеточного иммунитета связан с тем, что в группе детей без АНА были дети на разных стадиях фиброза, включая стадию F3-4, при которых содержание Th17-лимфоцитов значимо выше, чем на ранних стадиях фиброза печени у детей с БВ [9].

При оценке уровня циркулирующих цитокинов выявлено, что в группе детей с наличием АНА, уровень IL27 был значимо выше, чем в группе детей без АНА: $Me = 12097$ [11028; 13299] пг/мл против $Me = 8338$ [8,8; 10559] пг/мл ($p = 0,024$). При этом IL22 и TNF α были достоверно ниже, чем в группе без АНА и составляли: TNF α — $Me = 60$ [53,55; 64,86] пг/мл против $Me = 130$ [66,6; 164,5] пг/мл ($p = 0,024$); IL22 — $Me = 20,3$ [16,4; 22,4] пг/мл против $Me = 41,9$ [34,8; 592,9] пг/мл ($p = 0,012$). Помимо этого была отмечена тенденция к более высокому содержанию IL4 и IL9 у детей с наличием АНА. Стоит отметить большой разброс показателей уровней циркулирующих цитокинов, что также может быть связано с тем, что у детей с БВ в данной выборке были разные стадии фиброза печени, а изменение цитокино-

вого профиля пациентов связано со стадией фиброза печени [12, 13].

Выявление антинуклеарных антител у пациентов с болезнями накопления обосновано с точки зрения патофизиологии: повреждение ткани организма, в том числе связанное с реакциями на накапливающийся токсический компонент, способно индуцировать иммунный ответ на повреждение ткани. Поражение печени, в том числе при болезни Вильсона, может быть ярким примером таких реакций за счет того, что в ткани печени имеется значительное количество лимфоцитов и макрофагов, которые являются основными продуцентами цитокинов. Следовательно, оценка и мониторинг иммунных реакций при БВ является перспективным маркером тяжести

состояния и эффективности проводимой терапии. Перспективным направлением исследований является расширение методов лекарственной терапии, с включением иммуномодуляторов, метаболитов и антиоксидантов, оптимизирующих иммунные реакции и цитокиновый профиль пациентов [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие АНА у детей с болезнью Вильсона может свидетельствовать о присоединении к врожденному генетическому заболеванию аутоиммунного компонента. Требуется более масштабное исследование частоты выявления АНА у детей с БВ, связи АНА с фиброзом печени и наличием специфических патогенных вариантов в гене *ATP7B*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фисенко АП, Сурков АН, Потапов АС. Болезнь Вильсона у детей. М: НМИЦ здоровья детей, 2019. — С. 84 [Fisenko AP, Surkov AN, Potapov AS. Wilson's disease in children. M: National Medical Research Center for Children's Health, 2019. — P. 84. (In Russ.)]
2. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. *Enfermedad de Wilson. Med Clin (Barc)*. 2023; 160 (6): 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.12.016>.
3. Lu ZK et al. Phenotypes and ATP7B gene variants in 316 children with Wilson disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022; 60 (4): 317–322. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210827-00708>.
4. Баязутдинова ГМ, Щагина ОА, Поляков АВ. Мутация с.3207С>А гена ATP7B — наиболее частая причина гепатолен- тиккулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. *Медицинская генетика*. 2018; 17 (4): 25–30. [Baiazutdinova GM, Shchagina OA, Poliakov AV. The study of common mutation p.H1069Q in ATP7B gene in Russian WD-patients. *Medical Genetics*. 2018; 17 (4): 25–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>.
5. Постригань АЕ, Жалсанова ИЖ, Фонова ЕА, Скрябин НА. Гены-модификаторы как причина клинического полиморфизма болезни Вильсона — Коновалова. *Генетика*. 2021; 57 (5): 516–527. [Postrigan AE, Zhalsanova IZh, Fonova EA, Skryabin NA. Modifier genes as the cause of clinical polymorphism of Wilson — Konovalov disease. *Genetics*. 2021; 57 (5): 516–527. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S001667582105009X>.
6. Циммерман ЯС. Болезнь Вильсона — гепатоцеребральная дистрофия. *Клиническая медицина*. 2017; 4: 310–315. [Zimmerman JS. Wilson's disease — hepatocerebral dystrophy. *Clinical medicine*. 2017; 4: 310–315. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-310-315>.
7. Идрисова СШ, Шаймарданова ГМ, Тулеева АИ, Абдраимова СО, Кузембаева КУ. Трудности диагностики болезни Коно- валова — Вильсона. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014; 4 (34): 70–74. [Idrisova SSH, Shaimardanova GM, Tuleeva AI, Abdraimova SO, Kuzembaeva KU. Difficulties in diagnosing Konovalov — Wilson disease. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2014; 4 (34): 70–74. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-dagnostiki-bolezni-konovalova-vilsona>.
8. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142: 43–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7>.
9. Курбатова ОВ, Купцова ДГ, Безрукавникова ЛМ, Радыгина ТВ, Мовсисян ГБ, Анушенко АО, Комарова АД, Потапов АС, Петричук СВ, Фисенко АП. Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона — Коновалова при раз- ных стадиях фиброза печени. *Российский иммунологический журнал*. 2022; 25 (4): 453–460. [Kurbatova OV, Kuptsova DG, Bezrukavnikova LM, Radygina TV, Movsisyan GB, Anushenko AO, Komarova AD, Potapov AS, Petrichuk SV, Fisenko AP. Features of the immune status in children with Wilson — Konovalov disease at different stages of liver fibrosis. *Russian Immunological Journal*. 2022; 25 (4): 453–460. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1193-FOI,КМКВ, вып. 2, с. 5–11>.
10. Курбатова ОВ, Петричук СВ, Мовсисян ГБ, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Анушенко АО, Семикина ЕЛ, Потапов АС. Роль ма- лых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью. *Российский иммуноло-*

- гический журнал. 2023; 26 (3): 337–344. [Kurbatova OV, Petrichuk SV, Movsisyan GB, Kuptsova DG, Radygina TV, Anushenko AO, Semikina EL, Potapov AS. The role of small populations of lymphocytes in the formation of liver fibrosis in children with glycogen storage disease. Russian Immunological Journal. 2023; 26 (3): 337–344. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM>.
11. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020; 9 (4): 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
 12. Курбатова О, Закиров Р, Сурков А, Никитин А, Самохина И, Фрейдлин Е, Потапов А, Петричук С. Уровень сывороточных цитокинов при разных стадиях фиброза печени у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (9): 537. [Kurbatova O, Zakirov R, Surkov A, Nikitin A, Samokhina I, Freidlin E, Potapov A, Petrichuk S, Level of serum cytokines at different stages of liver fibrosis in children with hepatic forms of glycogen storage disease. *Clinical laboratory diagnostics*. 2016; 61 (9): 537. (In Russ.)]
 13. Kirchmeyer M, Gaigneaux A, Servais FA, Arslanow A, Casper M, Krawczyk M, Lammert F, Behrmann I. Altered profiles of circulating cytokines in chronic liver diseases (NAFLD/HCC): Impact of the PNPLA3I148M risk allele. *Hepatol Commun*. 2023 Nov 22; 7 (12): e0306. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000306>. PMID: 38015590; PMCID: PMC10667005.
 14. Socha P, Janczyk W, Dhawan A et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb; 66 (2): 334–344. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>.
 15. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2. [Clinical recommendations, URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2. (In Russ.)]
 16. Ерёмкина ЕЮ. Болезнь Вильсона – Коновалова. Вестник современной клинической медицины. 2011; 1: 38–46. [Eremina EYu. Wilson – Kononov disease. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2011; 1: 38–46. (In Russ.)]
 17. Кулебина ЕА, Сурков АН, Куликов КА, Потапов АС, Бессонов ЕЕ. Валидация показателей транзитной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей. Лечащий Врач. 2020; 8: 57–60. [Kulebina EA, Surkov AN, Kulikov KA, Potapov AS, Bessonov EE. Validation of transient elastography indicators for assessing the stage of liver fibrosis in children. *Treating Doctor*. 2020; 8: 57–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.26.84.00>.
 18. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PE. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016 Jun; 37 (6): 564–569. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>.
 19. Członkowska A, Gromadzka G, Chabik G. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord*. 2009 May 15; 24 (7): 1066–1069. <https://doi.org/10.1002/mds.22474>.
 20. Курбатова ОВ, Петричук СВ, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Семикина ЕЛ, Потапов АС. Возрастные особенности субпопуляционного состава и метаболизма лимфоцитов у детей с болезнью Вильсона – Коновалова. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023 Июнь; 2: 5–11. [Kurbatova OV, Petrichuk SV, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS. Age-related features of the subpopulation composition and metabolism of lymphocytes in children with Wilson – Kononov disease. *Kremlin Medicine Clinical Bulletin*. 2023 Jun; 2: 5–11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.48612/cgma/a5rx-evxd-xkk9>.
 21. Сандлер ЮГ, Матвеева ЮА, Винницкая ЕВ, Гендриксон ЛН, Кейян ВА. Возможности применения антигипоксанта и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени, РМЖ. Медицинское обозрение. 2016; 24 (26): 1815–1818. [Sandler YuG, Matveeva YuA, Vinnitskaya EV, Gendrikson LN, Keyan VA. Possibilities of using antihypoxic and antioxidant therapy for non-alcoholic liver disease, *Breast Cancer. Medical Review*. 2016; 24 (26): 1815–1818. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antigipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/#ixzz8L5e5zMkT.

Коррекция: Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья)

Смолкин Ю. С.¹, Трусова О. В.², Алискандиева З. А.³, Барычева Л. Ю.⁴, Богомазов А. Д.⁵, Бочарова К. А.⁶, Емелина Ю. Н.⁷, Камаев А. В.², Ларькова И. А.⁸, Мархайчук А. З.⁹, Масальский С. С.¹⁰, Мигачева Н. Б.¹¹, Прилуцкий А. С.¹², Стежкина Е. В.¹³, Файзуллина Р. М.¹⁴, Хакимова Р. Ф.¹⁵, Чурюкина Э. В.¹⁶, Шахова Н. В.¹⁷, Шилова Т. В.¹⁸

Коррекция статьи: Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>

В номере 4.2023 в статье, посвященной АСИТ у детей [1], указана неверная аффилиация автора. Авторы сожалеют о допущенной ошибке.

Исправленный вариант: **Чурюкина Элла Витальевна** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии НИИАП ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смолкин ЮС, Трусова ОВ, Алискандиева ЗА, Барычева ЛЮ, Богомазов АД, Бочарова КА, Емелина ЮН, Камаев АВ, Ларькова ИА, Мархайчук АЗ, Масальский СС, Мигачева НБ, Прилуцкий АС, Стежкина ЕВ, Файзуллина РМ, Хакимова РФ, Чурюкина ЭВ, Шахова НВ, Шилова ТВ. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ
В ПЕДИАТРИИ
ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY
IN PEDIATRICS

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» (или PDF - электронная версия) является специализированным печатным изданием, предназначенным для медицинских и фармацевтических работников. Просматривая PDF, пользователь подтверждает, что является медицинским или фармацевтическим работником.