

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://journal.adair.ru/>

В НОМЕРЕ:

ЭОЗИНОФИЛЫ В НОРМЕ
И ПАТОЛОГИИ. СТРУКТУРА,
МЕДИАТОРЫ, РАЗВИТИЕ
(ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГЕН-
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ
АЛЛЕРГЕНАМИ
КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ
НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ДЕТЕЙ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТЯЖЕЛОЙ
СТЕПЕНИ ПО ОБСТРУКТИВНОМУ
ТИПУ, ВЫЗВАННОЙ
CHLAMYDIA PNEUMONIAE
У РЕБЕНКА РАННЕГО
ВОЗРАСТА С ОТЯГОЩЕННЫМ
ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ

НОМЕР 1 (72) МАРТ 2023
NUMBER 1 (72) MARCH 2023



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

1⁽⁷²⁾ 2023



ДЕСЯТЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

**Аллергические болезни ребенка:
от теории к терапии**



**8-9 декабря
2023**

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 1 (72), март 2023 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, НМИЦ 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. Беловолова** — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, 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 фтизиатрии 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; **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; **А. В. Кудрявцева** — 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, НМИЦ 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., профессор кафедры, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачёва** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** — 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. Печкуров** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБНУ 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. Чурюкина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — к.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шурин** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

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).

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: 20.03.2023 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» обязательны. Все права защищены. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons (CC).

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 72 • Number 1 • March 2023

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., Assistant of the Department of Internal Medicine № 1, 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; **Cheburchin 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; **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; **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** — Dr. of Sci., Professor of the Department, Peoples' Friendship University of Russia, 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; **Pechkurov Dmitry V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, 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.** — Cand. of Sci., FSBEI HE I. 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; **Smirnova 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 Dermatovenereology 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



ОБЗОР

- ЭОЗИНОФИЛЫ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. СТРУКТУРА, МЕДИАТОРЫ, РАЗВИТИЕ
А. С. Прилуцкий, О. В. Сорокина, О. А. Прилуцкая, О. В. Баранова 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГЕНАМИ
КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
О. В. Трусова, Ю. Л. Мизерницкий, В. И. Трофимов, А. В. Камаев, Н. Б. Платонова 16

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПО ОБСТРУКТИВНОМУ ТИПУ, ВЫЗВАННОЙ
CHLAMYDIA PNEUMONIAE У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОТЯГОЩЕННЫМ
ПРЕМОРБИДНЫМ ФОНОМ
Р. М. Файзуллина, И. В. Казакова, Р. Р. Гафурова, А. Е. Чернышова 26

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПО СЛЕДАМ V ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА АССОЦИАЦИИ
ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

- СКРИНИНГОВАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В ПРАКТИКЕ
ВРАЧА АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА
Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова, С. Ю. Фарсиянц 35
- ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ
В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
Д. А. Волкова, М. А. Козлова, О. В. Скороходкина 39
- АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ 3–6 ЛЕТ
Т. С. Кашиная, Н. В. Шахова 43
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ,
СОЧЕТАННОЙ С СИНДРОМОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА
Л. Т. Кубанова, Н. А. Козьмова 45
- СЕЛЕКТИВНЫЙ ДЕФИЦИТ IGA И ВРОЖДЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ.
СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?
В. В. Кузнецова, Н. А. Козьмова 47
- РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА У ДЕТЕЙ
Д. Г. Куцова, С. В. Петричук, Н. Н. Мурашкин, Т. В. Радыгина, О. В. Курбатова 49
- ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ ПЕРВОГО ТИПА
О. В. Курбатова, Г. Б. Мовсисян, С. В. Петричук, Д. В. Парахина, Д. С. Демьянов, Д. Г. Куцова, Т. В. Радыгина,
Е. Л. Семикина, А. С. Потапов, Е. В. Фрейдлин 53
- РОЛЬ КАТИОННОГО ПРОТЕИНА ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИДАХ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ
Е. А. Левкова, К. Л. Гулиева, О. В. Аплевич 56
- ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ МЕТЕОПАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ
Н. А. Лян, М. А. Хан, А. И. Уянаева, М. А. Рассулова 58

REVIEW

- EOSINOPHILS IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS. STRUCTURE, MEDIATORS, DEVELOPMENT
A.S. Prilutskij, O.V. Sorokina, O.A. Prilutskaia, O.V. Baranova 5

ORIGINAL ARTICLES

- THE IMPACT OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY WITH HOUSE DUST MITE ALLERGENS ON NATURAL COURSE OF ASTHMA IN CHILDREN
O.V. Trusova, Y.L. Mizernitskiy, V.I. Trofimov, A.V. Kamaev, N.B. Platonova 16

MEDICAL CASES

- A CLINICAL CASE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH SEVERE OBSTRUCTIVE RESPIRATORY FAILURE SYNDROME CAUSED BY *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* IN AN EARLY-AGE CHILD WITH A BURDENED PREMORBID BACKGROUND
R.M. Fayzullina, I.V. Kazakova, R.R. Gafurova, A.E. Chernyshova 26

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

- FOLLOWING THE V ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)
 SCREENING DIAGNOSIS OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE PRACTICE OF AN ALLERGIST-IMMUNOLOGIST
L.Y. Barycheva, L.S. Khachirova, V.A. Firsova, S.Ju. Farsijanc 35
- THE MANAGEMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN IN REAL CLINICAL PRACTICE
D.A. Volkova, M.A. Kozlova, O.V. Skorokhodkina 39
- ALLERGOLOGICAL PROFILE IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN 3–6 YEARS OLD
T.S. Kashinskaya, N.V. Shakhova 43
- CLINICAL CASE OF CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE IN A CHILD WITH KLINEFELTER'S SYNDROME
L.T. Kubanova, N.A. Koz'mova 45
- SELECTIVE IGA DEFICIENCY AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA. IS THERE A RELATIONSHIP?
V.V. Kuznecova, N.A. Koz'mova 47
- EARLY PREDICTORS OF EFFICACY OF BIOLOGICAL THERAPY FOR PSORIASIS IN CHILDREN
D.G. Kuptsova, S.V. Petrichuk, N.N. Murashkin, T.V. Radigina, O.V. Kurbatova 49
- INFORMATIVE VALUE OF LABORATORY MARKERS IN ASSESSING THE STAGE OF LIVER FIBROSIS IN CHILDREN WITH TYPE 1 AUTOIMMUNE HEPATITIS
O.V. Kurbatova, G.B. Movsisyan, S.V. Petrichuk, D.V. Parakhina, D.S. Demyanov, D.G. Kuptsova, T.V. Radygina, E.L. Semikina, A.S. Potapov, E.V. Freidlin 53
- THE ROLE OF CATIONIC PROTEIN IN RESPIRATORY ALLERGIES IN CHILDREN
E.A. Levkova, K.L. Guliyeva, O.V. Aplevich 56
- TECHNOLOGIES FOR THE PREVENTION OF METEOPATHIC REACTIONS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE MOSCOW REGION
N.A. Lyan, M.A. Khan, A.I. Uyanaeva, M.A. Rassulova 58

Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

Статья поступила 14.12.2022

Статья принята в печать 25.01.2023

УДК: 612.112.92:616.155.35

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**А. С. Прилуцкий¹, О. В. Сорокина², О. А. Прилуцкая¹, О. В. Баранова²**¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, 283003, пр. Ильича, д. 16, Россия² Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет», г. Донецк, 283001, ул. Университетская, д. 24, Россия**Прилуцкий Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Россия, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.**Сорокина Оксана Викторовна** — магистрант кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Россия, ORCID ID: 0000-0001-5584-0873, e-mail: skseniya@mail.ua.**Прилуцкая Ольга Александровна** — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 4 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Россия, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.**Баранова Оксана Викторовна** — к.х.н., доцент кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Россия, ORCID ID: 0000-0001-9173-2036, e-mail: obaranova_16@mail.ru.

Аннотация

Эозинофилы являются важнейшим типом клеток. Они имеют разнообразные функции. Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих в 1879 г. Количество их обычно колеблется в пределах 1–4% от общего числа циркулирующих лейкоцитов. Наличие крупных специфических (вторичных) гранул является характерным признаком, отличающим эозинофилы от других гранулоцитов. В клетке также определяются первичные гранулы, липидные тельца и др. Кристаллы Шарко — Лейдена регистрируются в цитоплазме и гранулах. Эозинофилы являются эффекторными клетками естественного иммунитета. Эозинофилы обладают способностью быстро высвобождать огромное количество тканевых медиаторов, таких как гранулярные белки, цитокины, нейромедиаторы, ферменты и др. Следует отметить, что некоторые из них определяются только в данных клетках. Концентрации многих медиаторов в эозинофилах значительно превышают аналогичные показатели их в нейтрофилах. Развитие эозинофилов определяется сложным взаимодействием целого комплекса транскрипционных факторов и цитокинов. В будущем будут охарактеризованы новые факторы транскрипции и другие молекулы, участвующие в дифференцировке данных клеток. Будет дана более подробная характеристика медиаторов эозинофилов.

Ключевые слова: эозинофил, структура, гранулы, медиаторы, развитие, цитокины, интерлейкины, нейромедиаторы, энзимы, дифференцировочные факторы.

Для цитирования: Прилуцкий АС, Сорокина ОВ, Прилуцкая ОА, Баранова ОВ. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

Received 14.12.2022

The article is accepted for publication 25.01.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

A. S. Prilutskij¹, O. V. Sorokina², O. A. Prilutskaia¹, O. V. Baranova²¹ State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», 16 Ilyicha avenue, 283003, Donetsk, Russia² State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National University», 24 Universitetskaya st., 283001, Donetsk, Russia

Для корреспонденции:

Прилуцкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Адрес: Россия, г. Донецк, 283003, пр. Ильича, д. 16.

E-mail: aspr@mail.ru.

For correspondence:

Aleksandr S. Prilutskij, doctor of medical sciences, assistant professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University».

Address: 16 Ilyicha avenue, 283003, Donetsk, Russia.

E-mail: aspr@mail.ru.

Prilutskij Aleksandr Sergeevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Russia, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.

Sorokina Oksana Viktorovna — Master's Degree student of the Department of Biochemistry and Organic Chemistry, State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National University», Russia, ORCID ID: 0000-0001-5584-0873, e-mail: skseniya@mail.ua.

Prilutskaia Olga Aleksandrovna — Cand. Of Medical Sci., Associate Professor of the Department of State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Russia, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

Baranova Oksana Viktorovna — Cand. of Chemical Sci., Associate Professor of the Department of Biochemistry and Organic Chemistry, SEO HPE «Donetsk National University», Russia, ORCID ID: 0000-0001-9173-2036, e-mail: obaranova_16@mail.ru.

Annotation

Eosinophils are the most important cell type. They have a variety of functions. Eosinophil as a separate cellular element was first described by Paul Ehrlich in 1879. Their number usually ranges from 1–4% of the total number of circulating leukocytes. The presence of large specific (secondary) granules is a characteristic feature that distinguishes eosinophils from other granulocytes. Primary granules, lipid bodies are also determined in the cell. Charcot — Leiden crystals are registered in the cytoplasm and granules. Eosinophils are the effector cells of natural immunity. Eosinophils have an ability to rapidly release a vast number of tissue mediators such as granule proteins, cytokines, neuromediators, enzymes and others. It should be noted that some of them are determined only in these cells. The concentrations of many mediators in eosinophils is much higher than in neutrophils. The development of eosinophils is determined by the interaction of a whole complex of transcription factors and cytokines. It is shown that new transcription factors and other molecules involved in the differentiation of these cells to be determined in the future. A more detailed characterization of eosinophil mediators will also be carried out.

Keywords: eosinophil, structure, granules, mediators, development, cytokines, interleukines, neuromediators, enzymes, transcription factors.

For citation: Prilutskij AS, Sorokina OV, Prilutskaia OA, Baranova OV. Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 1: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофилы являются важнейшим типом клеток, участвующих в различных реакциях человека [1, 2]. Их эффекторные функции объясняются способностью данных клеток высвобождать большие количества катионных белков и других медиаторов, хранящихся в их цитоплазматических гранулах, путем дегрануляции и др. Показано, что эозинофилы выполняют разнообразные функции в различных тканях организма.

Изучение патогенетической роли эозинофилов, являющихся клетками естественного иммунитета, связано с необходимостью подбора терапевтических средств, воздействующих на кооперацию их, синтез и выделение эозинофилоассоциированных факторов при различных заболеваниях, в том числе и детского возраста [3–5]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время имеются данные о существенном влиянии эозинофилов при развитии кожных, респираторных, кишечных аллергических заболеваний различного генеза [5–7].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен системный поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus, Кокрановской

библиотеке, eLIBRARY с использованием заранее определенных поисковых терминов, чтобы выявить соответствующие исследования по эозинофилам, их строению, медиаторам и развитию. Отобранные исследования были проанализированы и наиболее значимые из них использованы в статье и приведенном в ней пристатейном списке литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Строение эозинофила. Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих в 1879 году. Данное открытие произошло в результате выявления характерного розово-красного окрашивания в этих клетках вторичных, специфических гранул [8]. В связи с этим и было дано название данным клеткам. Эозинофилы представляют собой гранулоциты. Это, как правило, круглые клетки диаметром от 10 до 20 мкм. Количество их обычно колеблется в пределах 1–4 % от общего числа циркулирующих лейкоцитов. Они обладают (рис. 1) сегментированными ядрами (обычно двудольчатыми). Соотношение ядро : цитоплазма составляет примерно до 30 % [8].

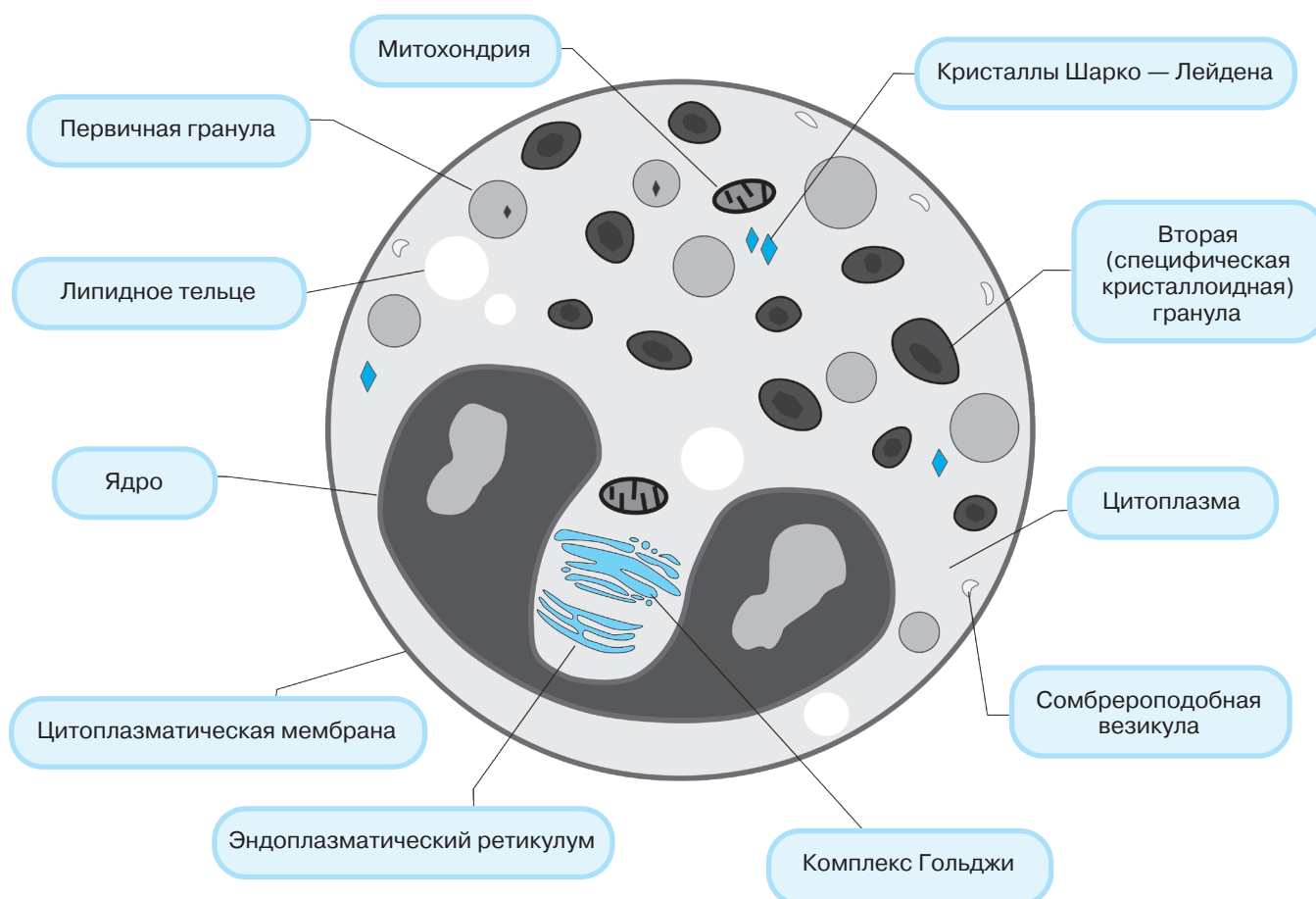


Рис. 1. Схематическое изображение эозинофила
Fig. 1. Schematic representation of an eosinophil

Наличие крупных специфических, обычно эллипсоидной формы гранул (до 200 в клетке), диаметром от 0,9 до 1,3 мкм, также известных как кристаллоидные, вторичные гранулы, является характерным признаком, отличающим эозинофилы от других гранулоцитов (нейтрофилов и базофилов). Специфические гранулы состоят из плотного кристаллического ядра и матрицы, окруженной мембраной. В гранулах эозинофилов pH поддерживается с помощью АТФ-азы на уровне 5,1.

Важно отметить, что в специфических гранулах эозинофилов содержатся: основной катионный белок (МВР), пероксидаза эозинофилов (ЕРО), катионный белок эозинофилов (ЕСР) и нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN) [9]. Кристаллическое ядро специфических гранул состоит из МВР. МВР составляет более 50 % белковой массы гранул эозинофилов [8]. МВР экспрессируется в виде двух разных гомологов (МВР-1 и МВР-2), кодирующихся двумя отдельными генами [10]. МВР-2 экспрессируется исключительно эозинофилами и может быть даже

более специфическим маркером повышения числа эозинофилов у пациентов с эозинофилией, чем МВР-1 [10].

Эозинофильная пероксидаза (ЕРХ или ранее ЕРО) представляет собой основной белок эозинофилов, который использует H_2O_2 для создания сильнодействующих окисляющих соединений, включая гипогалоидные кислоты [11]. Она является белком, присутствующим в матриксе вторичных гранул эозинофилов в наибольшей концентрации.

Образование O_2^- осуществляется мембрано-связанной НАДФН-оксидазой эозинофилов. При физиологическом pH O_2^- дисмутирует в пероксид водорода (H_2O_2). Данное соединение и O_2 имеют среднюю окислительную активность. Основная функция пероксидазы эозинофилов состоит в образовании ионов галогенидов, имеющих очень высокие окислительные свойства. При этом в качестве субстратов эозинофильная пероксидаза может использовать хлорид, бромид и йодид, а также псевдогалогенид-тиоцианат (SCN). Следует

отметить, что вышеуказанный фермент в реакции предпочитает бромид хлориду, йодид бромиду и тиоцианат йодиду. При сравнении использования йодида вместо хлорида скорость катализа возрастает на пять порядков. Гипогалогеновые кислоты, образованные из галогенидов или псевдогалогенидов, являются сильными окислителями. Окисление пероксидазой ионов тиоцианата (SCN^-) приводит к образованию HOSCN , что индуцирует провоспалительные, протромботические изменения реактивности.

Член РНК суперфамилии рибонуклеаз нейротоксин, полученный из эозинофилов (EDN) кодируется геном *RNASE2* и высвобождается из вторичных гранул эозинофилов цитокинами и другими провоспалительными медиаторами [12]. Данный нейротоксин является одним из самых экспрессирующихся из 7086 протеинов, идентифицированных в протеоме эозинофилов периферической крови. В 1 млн эозинофилов содержится примерно 3,3 мкг EDN.

Эозинофильный катионный протеин (ECP) — это небольшой основной белок, обладающий цитотоксической (в том числе направленной и против гельминтов) и рибонуклеазной активностью [10]. В 1 млн эозинофилов содержится примерно 5,3 мкг ECP. Следует отметить, что ECP, также как и EDN, принадлежит к суперсемейству РНКаз А и известен как РНКаз-3. В сравнении с EDN (pI –8,9), ECP значительно более катионный (pI –10,8). Его антибактериальная и антипаразитарная активность превышают EDN. Данная токсичность не связана с РНКазной активностью эозинофильного катионного протеина, в то время как активность РНКазы необходима для его противовирусного действия и нейротоксической активности.

Кристаллы Шарко — Лейдена/галектина-10 были впервые описаны в 1853 году, на 26 лет раньше открытия эозинофилов Паулем Эрлихом. Данный белок составляет примерно от 7 до 10% общего количества белка, содержащегося в эозинофилах. Галектин-10 является одним из наиболее распространенных белков среди 7086 идентифицированных белков данных клеток. Галектин-10 — некаатионный, гидрофобный, аутокристаллизующийся белок, проявляющий лизофосфолипазную активность. Он практически нерастворим при нейтральных значениях pH, стабилен по отношению к различным ферментам, имея склонность к образованию нековалентных агрегатов.

Основным местонахождением галектина-10, как в эозинофилах крови, так и эозинофилах тканей, являются периферические участки (накапливается в основном в области около плазматической мембраны шириной ~250 нм) цитоплазмы [13, 14]. Также этот белок находится в первичных гранулах, несколько более мелких, чем специфические вторичные. Вообще галектин-10 ранее связывали именно с первичными гранулами эозинофилов. Однако в свете полученных в последние годы данных этот вопрос пересмотрен. При этом установлено, что кристаллизация галектина-10 связана с цитолизом эозинофилов и формированием внеклеточных ловушек [15]. При этом экскреция белка Шарко — Лейдена/галектина-10 не с помощью классических механизмов дегрануляции (частичная дегрануляция и сложный экзоцитоз) подвергается сомнению [14]. Вместе с тем имеются данные о взаимодействии белка Шарко — Лейдена/галектина-10 с различными ферментами и структурами эозинофилов, участия данного белка в различных процессах (экстраклеточных ловушках, частичной дегрануляции, лизисе клетки и др.). Так при активации эозинофилов интерфероном- γ белок Шарко — Лейдена быстро связывается с CD63-позитивными вторичными гранулами и EDN. Эти данные указывают на роль галектина-10 в везикулярном транспорте катионных РНКаз. Также следует отметить полученные данные о взаимодействии белка Шарко — Лейдена с гликозилированными катионными РНКазами эозинофильных гранул человека (EDN и ECP). При этом показано, что галектин-10, связываясь с ними, не ингибирует функцию их. Кроме того установлено, что белок Шарко — Лейдена необходим для дифференцировки эозинофилов и образования гранул в данных клетках.

Первичные гранулы не имеют кристаллического ядра и обладают сферической формой. Размер их 0,5–1 мкм. Имеется интересная гипотеза, авторы которой в результате собственных наблюдений предполагают, что они являются незрелыми формами вторичных гранул. Следует отметить, что в первичных гранулах эозинофилов локализована пероксидаза эозинофилов. Вообще эозинофилы являются клетками, содержащими высокие количества основных белков, которые в 10–100 раз превышают соответствующие показатели в других клетках крови, в том числе и иммунокомпетентных. При этом пероксидаза эозинофилов и МВР-2 белок обнаружены только в данных клетках [16].

Таблица 1. Медиаторы эозинофилов
Table 1. Eosinophil mediators

Группы медиаторов		Медиаторы
Семейства цитокинов	Ростовые факторы	APRIL, EGF, GM-CSF, NGF, SCF, TGF- β , TNF- α ; PDGF, VEGF и др.
	Хемокины	CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL24, CXCL1, CXCL10, CXCL12 и др.
	Интерлейкины	IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ и др.
Белки гранул	Основные белки	MBP, EPX, ECP, EDN
	БШЛ	Белок Шарко — Лейдена (CLC protein) *
Нейротрофические факторы	Нейротрофины	Фактор роста нервов (NGF) и др.
	Тахикинины	Субстанция Р
	Гормоны	Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)
Липидные медиаторы	Провоспалительные	Тромбоцитаактивирующий фактор, цистениллейкотриены (LTD4-LTE4), лейкотриен B ₄ , простагландин D ₂ и др.
	Антивоспалительные	Липоксин A ₄ , резолвины, протектины, простагландин E ₂ , проста-циклин и др.
Энзимы	Оксидоредуктазы	Каталаза, гистаминаза и др.
	Гидролазы	Матриксная металлопротеиназа-9; кислая фосфатаза, коллагеназа, фосфолипаза D ₂ , арилсульфатаза и др.
Активные формы кислорода	Супероксидный, гидроксильный радикалы	O ₂ ⁻ , •OH
	Перекись водорода	H ₂ O ₂
	Гипогалогеновые кислоты	Бромноватистая кислота (HOBr), гипотиоциановая кислота (HOSCN), диоксид азота и др.

* К настоящему времени получены данные, что наибольшие количества белка Шарко — Лейдена (БШЛ) находятся в цитоплазме эозинофилов. Сокращения: APRIL — лиганд, индуцирующий пролиферацию гранул А; CCL — CC-хемокиновый лиганд; CXCL — CXC-хемокиновый лиганд; ECP — катионный белок эозинофилов; EGF — эпителиальный фактор роста; EPO — пероксидаза эозинофилов; GM-CSF — гранулоцито-макрофагальный фактор; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; MBP — основной катионный белок; NGF — фактор роста нервов; PDGF — субъединица В тромбоцитарного фактора роста; SCF — фактор стволовых клеток; TGF- β — трансформирующий фактор роста β ; TNF- α — фактор некроза опухоли альфа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Липидные тельца присутствуют в эозинофилах, как и в других лейкоцитарных клетках. Следует отметить, что эти образования содержат различные (в том числе хемокины, ростовые факторы и др.) цитокины [17]. Установлено, что липидные тельца являются ключевыми органеллами клетки, участвующими в контроле метаболизма липидов, эстерификации арахидоновой кислоты и регуляции синтеза эйкозаноидов из-за высокой концентрации в них соответствующих ферментов, таких как циклооксигеназы, 5-липоксигеназа и лейкотриен-С₄-синтаза [17, 18]. Имеются данные, что липидные тельца участвуют также в иммунорегуляторных процессах [17].

Медиаторы. Следует отметить, что, помимо вышеописанных, в эозинофилах человека опреде-

ляются и другие медиаторы, обеспечивающие их влияние (в том числе и аутокринное) на развитие и функции многих клеток организма. Список медиаторов, которые содержатся в эозинофилах человека, обобщен и приведен в таблице 1.

Необходимо указать обнаружение в эозинофилах большого перечня цитокинов. Они включают различные интерлейкины обладающие воспалительным, противовоспалительным, иммунорегуляторным действием. Следует отметить, что в эозинофилах также выявлено большое количество ростовых, нейротрофических факторов, хемокинов, ферментов и др.

Тельца Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии также присутствуют в эозинофилах и выполняют основные функции по про-

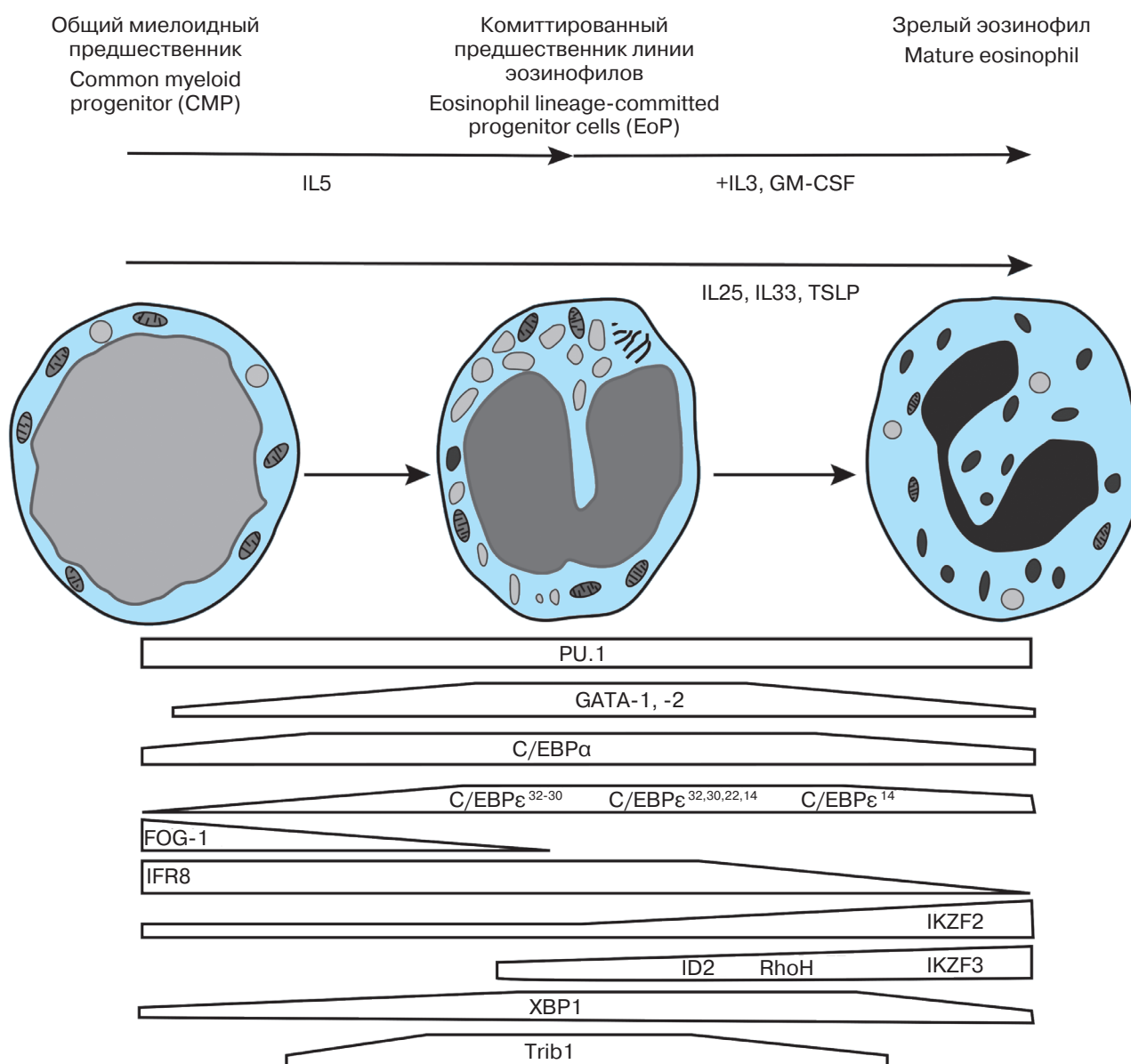


Рис. 2. Стадии развития эозинофилов
Fig. 2. Developmental stages of eosinophils

Сокращения: C/EBPα — ССАТ-энхансер-связывающий белок α; C/EBPε — ССАТ-энхансер-связывающий белок ε; FOG-1 — помощник GATA транскрипционных факторов; GATA-1, -2 — GATA-связывающие белки 1,2; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ID2 — ингибитор связывания ДНК; IL — интерлейкин; IKZF2, IKZF3 — транскрипционные факторы семейства Ikaros: IKZF2 (Helios), IKZF3 (Aiolos); IFR8 — интерферон регулирующий фактор 8; PU.1 — транскрипционный фактор, связывающийся с богатой пуринами последовательностью; RhoH — связывающий гуанозинтрифосфат атипичный H белок подсемейства Rho; Trib1 — гомолог 1 псевдокиназы подсемейства триблз; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; XBP1 — X-box связывающий белок 1.

изводству белков и аденозинтрифосфата. Следует отметить, что в зрелых эозинофилах обнаруживается сравнительно небольшое количество митохондрий.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И РАЗВИТИЕ

Жизненный цикл эозинофила делится на костномозговую, кровеносную и тканевую фазы [8]. Эозинофилы развиваются из рестриктивных предшественников эозинофилов (ЕоР). ЕоР диф-

ференцируются из общих миелоидных предшественников [19]. Важно отметить, что развитие эозинофилов зависит от сложного взаимодействия факторов транскрипции (ФТ) и ряда цитокинов (рис. 2). Комбинаторная активность GATA-1, -2 (эритроидные факторы транскрипции, члены семейства GATA), C/EBPα (ССАТ — энхансер-связывающий белок α) и PU.1, члена семейства ETS (E-26) необходимы для развития эозинофилов [19, 20]. При этом следует отметить, что

из всех проанализированных транскрипционных факторов только у PU.1 наблюдается стабильная активность в течение всего процесса эозинофилопоэза. В регуляции развития эозинофилов необходимо подчеркнуть участие интерферон-регулирующего фактора 8 (IRF8). Показано, что данный фактор транскрипции взаимодействует с факторами C/EBP α и PU.1 [21]. На ранних этапах он тормозит генез нейтрофилов и способствует эозинофилопоэзу. Указывается, что активность GATA-1ФТ является одним из ключевых факторов для развития эозинофилов. Он определяет, будут ли предшественники гранулоцитов-макрофагов дифференцироваться в эозинофилы (требуется GATA-1) или в нейтрофилы (отсутствие GATA-1) [22], и при отсутствии IRF8 в комитированных предшественниках эозинофилов (ЕоР) резко снижается [23]. Кроме того установлено, что гомолог 1 псевдокиназы подсемейства Tribbles (Trib1) также экспрессируется в ЕоР, но не обнаруживается в CMPs и GMPs, с аналогичной динамикой снижения при развитии эозинофилов человека, что указывает на роль Trib1 на ранних стадиях развития эозинофилов [24]. Генерирование эозинофилов требует активации C/EBP α до экспрессии GATA-1, -2. При этом установлено, что для реализации дифференцировки в эозинофилы необходимо снижение такого фактора транскрипции, как FOG-1. FOG-1 экспрессируется мультипотентными предшественниками и противодействует транскрипционной активности GATA-1.

Дальнейшая дифференциация в зрелые эозинофилы требует существенных перестроек. Показано, что данный процесс требует экспрессии большого количества генов (почти 1200). Изменение экспрессии их в течение дифференцирования ЕоР в зрелые клетки превышает количество изменяемых активность генов при формировании рестриктивных предшественников эозинофилов почти в 2,5 раза. Сочетанная экспрессия IRF8, PU.1, C/EBP α и C/EBP ϵ приводит к комитированию линии эозинофилов с последующей кооперацией C/EBP ϵ , PU.1, GATA-1 и GATA-2 транскрипционных факторов для обеспечения дифференциации клеток до стадии зрелых эозинофилов. Транскрипционный фактор PU.1 взаимодействует с C/EBP α для открытия хроматина и включения активности дополнительных генов (открытый хроматин позволяет использовать вторичные факторы). PU.1 совместно с другими

транскрипционными факторами также регулирует экспрессию генов белков эозинофильных гранул. Одним факторов транскрипции, действующим сочетанно с PU.1 в регуляции экспрессии генов во время созревания эозинофилов, является C/EBP ϵ . Следует отметить дифференцированное действие различных изоформ C/EBP ϵ , участвующих в различных этапах созревания эозинофилов [25–27]. Кроме того, ХВР1 и сбалансированная экспрессия ID1/ID2 обеспечивают синтез белка гранул эозинофилов и выживание данных клеток [28]. Исследования последних лет показывают, что динамические изменения экспрессии генов, связанные с развитием эозинофилов, также включают новые регуляторы транскрипции, такие как Helios (IKZF2) и Aiolos (IKZF3), принадлежащие к семейству Ikaros [29, 30]. Выраженность транскрипции их возрастает в предшественниках и особенно в зрелых эозинофилах.

Необходимо подчеркнуть, что на различных этапах развития эозинофилов в формировании эффекторных функций данных клеток, возникновении эозинофилии участвуют различные цитокины. Следует отметить, что выделяемые клетками (эпителиальные, эндотелиальные и др.) алармины (IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса) действуют на клетки естественного и приобретенного иммунитета, в том числе и на эозинофилы [31]. Необходимо подчеркнуть, что вышеуказанные цитокины — IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) — способствуют эозинофилопоэзу в костном мозге и крови, увеличивая продукцию IL-5 клетками, не только косвенно повышая секрецию IL-5, IL-13 и других интерлейкинов врожденными лимфоцитарными клетками (ILC2), Т-хелперами 2-го типа [32–35]. Так, интерлейкин-33 способен прямо действовать на эозинофилы [34, 36], что подтверждает экспрессия в данных клетках рецепторных молекул к данному цитокину. Также показано, что IL-33 способствует передаче сигналов IL-5 в процессе развития эозинофилов [33, 34]. Установлено, что IL-33 увеличивает количество эозинофилов и ЕоР в костном мозге. IL-33 также активизирует зрелые эозинофилы. Показано, что терапия антителами против рецептора IL-33 (*IL1RL1*) снижает уровни эозинофилов в циркулирующей крови, главным образом, за счет влияния на созревание предшественников эозинофилов и зависимую от IL-5 их выживаемость [37]. Установлено, что IL-33 может

вызывать такую же мощную активацию эозинофилов (адгезию, дегрануляцию, увеличение экспрессии различных молекул), как IL-3, IL-5 и эотаксин-1 [36, 38, 39].

Стоит отметить роль стромального лимфопоэтина тимуса [40]. Показано, что TSLP стимулирует формирование экстраклеточных ловушек эозинофилов [41]. Кроме того, стромальный лимфопоэтин тимуса имеет большое значение в мобилизации эозинофилов в ткани и увеличивает сроки их выживания [42, 43].

Эозинофилии также способствуют интерлейкин-3, -5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). При этом эозинофилия может быть результатом как усиленной продукции эозинофилами различных медиаторов и цитокинов, дифференцировки данных клеток, так и (или) снижения их апоптоза. Показано, что комплекс таких цитокинов, как IL-5, ГМ-КСФ и в меньшей степени IL-3, способствует выживанию зрелых эозинофилов, стимулирует созревание коммитированных предшественников эозинофилов [44]. Следует отметить, что IL-5 как индуцирует дифференцировку эозинофилов из предшественников костного мозга, так и является одним из цитокинов обеспечивающим терминальную дифференцировку их.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе систематизированы современные данные об особенностях структуры, наличии медиаторов и развитии эозинофилов. На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод, что эозинофилы обладают характерной морфологией и структурой и являются важными эффекторными и регуляторными клетками. Об этом свидетельствует выявленное в эозинофилах обилие медиаторов (концентрация многих из них в десятки или сотни раз выше, чем в нейтрофилах и других клетках). Следует также отметить определяемое в эозинофилах разнообразие медиаторов, принадлежащих к различным классам и семействам. Часть из них присуща только данным клеткам. Количество этих и других медиаторов (в том числе и в динамике) может служить важным критерием определения участия эозинофилов в различных патологических или физиологических процессах. Необходимо также подчеркнуть, что в одной и той же клетке имеются медиаторы с разнонаправленным действием (как воспалитель-

ным, так и противовоспалительным, иммунорегуляторным и др.). Кроме того, следует указать, что ряд молекул, выделяемых эозинофилами, может обуславливать одновременно несколько различных эффектов (антивирусное, антигельминтное, антибактериальное, воспалительное и др.). Определение количества и активности данных медиаторов, несомненно, имеет важное практическое значение для определения стратегии и тактики выбора индивидуальных схем терапии и профилактики (в том числе использование комплекса конкретных лекарственных средств и методов) заболеваний, вызванных эозинофилами. Конечно же, несмотря на прогресс в изучении молекул, выделяемых эозинофилами, данные вопросы требуют дальнейших исследований. В анализируемых клетках возможно открытие новых соединений. Очень важными будут являться исследования, посвященные комбинированному воздействию медиаторов эозинофилов. Но даже уже имеющиеся сейчас данные позволяют утверждать разнообразие функций данных клеток.

Необходимо также указать, что накопленные к настоящему времени результаты показывают, что катионные белки как первичных, так и вторичных гранул обнаруживаются не только в самих гранулах, но и в цитоплазме эозинофила, внутри тубулярных структур и сомбрероподобных везикул и могут быть связаны с мембранами. Показано, что в большом количестве везикулы обнаруживаются в околосмембранном слое цитоплазмы и возле специфических гранул. Это подчеркивает их роль в транспортировке медиаторов эозинофилов.

Следует указать, что развитие эозинофилов обеспечивает сложный процесс взаимодействия транскрипционных факторов и цитокинов. Конечно же, необходимо подчеркнуть крайнюю недостаточность информации по этим сложным вопросам. Большинство научных работ ограничиваются рассмотрением до 2–4 транскрипционных факторов. В связи с очевидной громадной научной и практической значимостью эти исследования необходимо продолжать. Несомненно, в будущем будут открыты новые факторы обуславливающие созревание эозинофилов, уточнены и охарактеризованы многие аспекты взаимодействия их. Конечно, в дальнейшем мы сможем более комплексно и обоснованно характеризовать процесс развития данных клеток, условия, влияющие на

него, и разрабатывать лекарственные препараты и методы лечения, основанные на этих результатах. Но уже имеющиеся научные данные позволили начать разработку и испытания различных классов биологических препаратов, эффективных при лечении вызванных эозинофилами заболеваний (моноклональные гуманизированные антитела к IL-5, аларминам и др.).

Таким образом, приведенные в работе данные и сформулированные положения следует использовать при планировании и проведении дальнейших научных исследований, посвященных изучению роли эозинофилов в различных

физиологических и патологических процессах, дальнейшей разработке инновационных лечебных и профилактических препаратов. Полученные результаты о выделяемых медиаторах, цитокинах и транскрипционных факторах, обеспечивающих дифференцировку эозинофилов, имеют важнейшее практическое значение как для диагностики, так и обеспечивают патогенетическое обоснование применения новых классов (в том числе биологических), лекарственных препаратов, персонализированного (индивидуального) лечения и профилактики заболеваний, вызванных эозинофилами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kita H. Eosinophils: Multifaceted biologic properties and roles in health and disease. *J Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 161–177. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x>.
2. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (12): 746–760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>.
3. Прилуцкий АС, Лыгина ЮА. Аллергия к лимону: обзор литературы. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019; 4 (59): 4–14. [Prilutskij AS, Lygina YuA. Allergiya k limonu: obzor literatury. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2019; 4 (59): 4–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00017>
4. Прилуцкий АС. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2020; 24 (4): 469–477. [Prilutskij AS. Ispol'zovanie diet dlya profilaktiki i lecheniya pishhevoj allergii. *Razreshitel'no-ehliminatsionnaya dieta. Vestnik gigieny i ehpidemiologii.* 2020; 24 (4): 469–477. (In Russ.)]
5. Прилуцкий АС. Пищевая аллергия. Возможные пути повышения эффективности профилактики и лечения. *Juvenis Scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. [Prilutskij AS. Pishhevaya allergiya. Vozmozhnye puti povysheniya effektivnosti profilaktiki i lecheniya. *Juvenis Scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. (In Russ.)]
6. Черняк БА, Воржева ИИ. Эозинофилы и аллергия. *Российский аллергологический журнал.* 2013; 4: 3–12. [Chernyak BA, Vorzheva II. Ehozinofily i allergiya. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2013; 4: 3–12. (In Russ.)]
7. Смолкин ЮС, Балаболкин ИИ, Горланов ИА, Круглова ЛС, Кудрявцева АВ, Мешкова РЯ, Мигачева НБ, Хакимова РФ, Чебуркин АА, Куропатникова ЕА, Лян НА, Максимова АВ, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия), часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 60 (1): 4–25. [Smolkin YuS, Balabolkin II, Gorlanov IA, Kruglova LS, Kudryavtseva AV, Meshkova RYA, Migacheva NB, Khakimova RF, Cheburkin AA, Kuropatnikova EA, Lyan NA, Maksimova AV, Masal'skij SS, Smolkina OYU. Soglasitel'nyj dokument ADAIR: atopicheskij dermatit u detej — obnovlenie 2019 (kratkaya versiya), chast' 1. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2020; 60 (1): 4–25. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
8. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (2): 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>.
9. Wen T, Rothenberg ME. The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiol Spectr.* 2016; 4 (5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015>.
10. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the Eosinophil. *Adv Immunol.* 2009; 101: 81–121. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01003-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01003-1).
11. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J. Biol Chem.* 2014; 289: 17406–17415. <https://doi.org/10.1074/jbc.r113.546218>
12. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 47: 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.05.003>.
13. Grozdanovic MM, Doyle CB, Liu L et al. Charcot–Leyden crystal protein/galectin-10 interacts with cationic ribonucleases and is required for eosinophil granulogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 377–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.013>

14. Melo RCN, Wang H, Silva TP et al. Galectin-10, the protein that forms Charcot–Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J Leukoc. Biol.* 2020; 108: 139–149. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ab0220-311r>
15. Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN et al. Charcot–Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood.* 2018; 132 (20): 2183–2187. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-842260>
16. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil Granule Proteins: Form and Function. *J Biol Chem.* 2014; 289: 17406–17415. <https://doi.org/10.1074/jbc.r113.546218>
17. Bandeira-Melo C, Bozza P, Weller PF. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 393–400.
18. McBrien CN, Menzies-Gow A. Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 93. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00093>
19. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: Revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *The Journal of Experimental Medicine.* 2009; 206 (1): 183–193. <https://doi.org/10.1084/jem.20081756>
20. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med.* 2002; 195 (11): 1379–1386.
21. Tamura T, Kurotaki D, Koizumi S. Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8. *Int J Hematol.* 2015; 101 (4): 342–351. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1761-9>
22. Ackerman SJ, Bochner B.S. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27 (3): 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.07.004>
23. Milanovic M, Terszowski G, Struck D et al. IFN consensus sequence binding protein (Icsbp) is critical for eosinophil development. *J Immunol.* 2008; 181 (7): 5045–5053. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-139741>
24. Mack AE, Stein SJ, Rome KS et al. Trib1 regulates eosinophil lineage commitment and identity by restraining the neutrophil program. *Blood.* 2019; 133 (22): 2413–2426. <https://doi.org/10.1182/blood.2018872218>
25. Lekstrom-Himes JA. The role of C/EBP (epsilon) in the terminal stages of granulocyte differentiation. *Stem Cells.* 2001; 19 (2): 125–133.
26. Gombart AF, Kwok SH, Anderson KL et al. Regulation of neutrophil and eosinophil secondary granule gene expression by transcription factors C/EBP epsilon and PU.1. *Blood.* 2003; 101 (8): 3265–3273.
27. Bedi R, Du J, Sharma AK et al. Human C/EBP epsilon activator and repressor isoforms differentially reprogram myeloid lineage commitment and differentiation. *Blood.* 2009; 113 (2): 317–327.
28. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Eosinophil Development, Disease Involvement, and Therapeutic Suppression. *Adv Immunol.* 2018; 138: 1–34. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.03.001>
29. Bouffi C, Kartashov AV, Schollaert KL et al. Transcription Factor Repertoire of Homeostatic Eosinophilopoiesis. *J Immunol.* 2015; 195 (6): 2683–2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500510>
30. Felton MJ, Bouffi C, Schwartz JT. Aiolos regulates eosinophil migration into tissues. *Mucosal Immunol.* 2021; 14 (6): 1271–1281. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00416-4>
31. Sy CB, Siracusa MC. The Therapeutic Potential of Targeting Cytokine Alarmins to Treat Allergic Airway Inflammation. *Front Physiol.* 2016; 7: 214. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00214>
32. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 225–235. doi:10.1038/nri2735.
33. Anderson EL, Kobayashi T, Iijima K. IL-33 mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure. *Allergy.* 2016; 71: 977–988. doi:10.1111/all.12861.
34. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197: 3445–3453. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600611>
35. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest.* 2017; 151: 1338–1344. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.042>
36. Salvo MD, Pastorelli L, Petersen CP et al. Interleukin 33 Triggers Early Eosinophil-Dependent Events Leading to Metaplasia in a Chronic Model of Gastritis-Prone. *Gastroenterology.* 2021; 160 (1): 302–316. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.040>
37. Gadkar K, Feigelman J, Sukumaran S et al. Integrated systems modeling of severe asthma: Exploration of IL-33/ST2 antagonism CPT Pharmacometrics. *Syst Pharmacol.* 2022. <https://doi.org/10.1002/psp4.12842>

38. Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS et al. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. PLoS One. 2019; 14 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217807>.
39. Chan BCL, Lam CWK, Lai-Shan Tam et al. IL33: Roles in Allergic Inflammation and Therapeutic Perspectives. Front Immunol. 2019; 4 (10): 364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00364>.
40. Heffler E, Allegra A, Pioggia G et al. MicroRNA profiling in asthma: Potential biomarkers and therapeutic targets. Am J Respir Cell Mol Biol. 2017; 57: 642–650. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0231tr>
41. Morshed M, Yousefi S, Stöckle C et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps. Allergy. 2012; 67: 1127–1137. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02868.x>.
42. Wong CK, Hu S, Cheung PF et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Induces Chemotactic and Prosurvival Effects in Eosinophils: Implications in Allergic Inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 43 (3): 305–315. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0168OC>.
43. Hui CC, Yu A, Heroux D et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Secretion From Human Nasal Epithelium is a Function of TSLP Genotype. Mucosal Immunol. 2015; 8 (5): 993–999. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.126>.
44. Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R et al. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bonemarrow. J Exp Med. 2005; 201: 1891–1897. <https://doi.org/10.1084/jem.20050548>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Прилуцкий А. С. — разработка концепции исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание и коррекция статьи.

Сорокина О. В. — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Прилуцкая О. А. — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Баранова О. В. — сбор материала, анализ полученных данных.

Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

Статья поступила 01.12.2022

Статья принята в печать 24.01.2023

УДК 616.248

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**О. В. Трусова¹, Ю. Л. Мизерницкий², В. И. Трофимов¹, А. В. Камаев¹, Н. Б. Платонова³**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Россия

³ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», 198205, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А, Россия

Трусова Ольга Валерьевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID ID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru.

Трофимов Василий Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-6430-6960, e-mail: trofvi@mail.ru.

Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доцент, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0001-9654-3429, e-mail: andykkam@mail.ru.

Платонова Наталья Борисовна — врач высшей квалификационной категории, заведующая аллергологическим отделением СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ORCID ID 0000-0002-5706-9370, e-mail: plato.nat@yandex.ru.

Аннотация

Цель работы. Оценить динамику течения бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР), вызванных аллергией к клещам домашней пыли (КДП), у детей на протяжении 3 лет лечения и 1 года после окончания лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с аллергенами КДП.

Методы исследования. Открытое проспективное контролируемое 5-летнее исследование завершили 50 пациентов. 25 пациентов основной группы с БА и сенсibilизацией к КДП прошли год предварительного наблюдения, 3 года АСИТ аллергенами КДП и 1 год последующего наблюдения: 16 мальчиков (64 %), 9 девочек (36 %), в возрасте на момент включения от 5 лет 7 месяцев до 13 лет 2 месяцев, медиана и крайние квартили — 8,3 [6,7; 11,5]. В контрольную группу, не получавшую АСИТ, подобраны методом пар-копий 25 пациентов. При включении в исследование у всех пациентов определяли концентрацию периостина и тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в сыворотке крови и назальном материале. Динамику течения БА и АР оценивали на основании суммарного индекса симптомов и потребности в фармакологических препаратах за каждый год наблюдения.

Результаты. На протяжении 3 лет лечения определялся значимый клинический эффект АСИТ, который сохранялся в течение 1 года наблюдения после окончания терапии. По окончании года последующего наблюдения суммарный балл симптомов и препаратов составил $8,77 \pm 1,06$ в группе АСИТ и $22,01 \pm 2,18$ в группе пар-копий (различие значимо при $p = 0,00001$). Концентрация периостина до начала лечения не влияла на прогноз эффективности и особенности курса лечения АСИТ. Высокая концентрация ТСЛП сыворотки крови (> 750 пг/мл) была характерна для подгруппы с большей частотой осложненного течения АСИТ; итоговая эффективность АСИТ не зависела от концентрации этого маркера.

Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Адрес: Россия, г. Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, 6–8.

E-mail: o-tru@mail.ru.

For correspondence:

Olga V. Trusova, PhD, assistant professor, department of Therapy with the course on allergy and immunology, Pavlov University.

Address: 6–8 L'va Tolstogo Street, 197022, St. Petersburg, Russia.

E-mail: o-tru@mail.ru.

Заключение. Сублингвальная АСИТ экстрактом аллергенов КДП в форме подъязычных капель — метод первого выбора при лечении детей с БА и АР, когда в генезе заболевания доказана роль этих аллергенов. Успешный курс АСИТ обладает пролонгированным эффектом (сохраняется не менее 1 года последующего наблюдения), что дает возможность изменения естественного течения БА у детей. Исследование биомаркеров при отборе на лечение методом АСИТ не позволяет прогнозировать эффективность АСИТ и потому нецелесообразно.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, клещи домашней пыли; оценка и прогнозирование эффекта лечения.

Для цитирования: Трусова ОВ, Мизерницкий ЮЛ, Трофимов ВИ, Камаев АВ, Платонова НБ. Влияние аллерген-специфической иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли на течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 16–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

Received 01.12.2022

The article is accepted for publication 24.01.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

O. V. Trusova¹, Y. L. Mizernitskiy², V. I. Trofimov¹, A. V. Kamaev¹, N. B. Platonova³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation / Pavlov University, 197022, St. Petersburg, L. Tolstoy Str., 6–8, Russia

² Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125412, Taldomskaya street, 2, Moscow, Russia

³ St. Petersburg «Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies», 198205, St. Petersburg, Avangardnaya Str., 14, lit. A, Russia

Trusova Olga Valerievna — PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic of the First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-0854-1536, e-mail: o-tru@mail.ru.

Mizernitskiy Yuri Leonidovich — D. Sc., Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases of the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Veltishev at the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-0740-1718, e-mail: yulmiz@mail.ru.

Trofimov Vasily Ivanovich — D. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky with the clinic of the First St. Petersburg State Medical University named after academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-6430-6960, e-mail: trofvi@mail.ru.

Kamaev Andrey Vyacheslavovich — PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, ORCID ID 0000-0001-9654-3429, e-mail: andyk-kam@mail.ru.

Platonova Natalya Borisovna — head of the allergological department, St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Children's City Diversified Clinical Specialized Center for High Medical Technologies», ORCID ID 0000-0002-5706-9370, e-mail: plato.nat@yandex.ru.

Abstract

Objective. To assess the dynamics of bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) caused by house dust mites (HDM) in children during 3 years of allergen specific immunotherapy (ASIT) with HDM allergens and 1 year after treatment cessation.

Research methods. 50 patients completed an open, prospective, controlled 5-year study. 25 patients of the main group with BA and sensitization to HDM underwent a year of preliminary observation, 3 years of ASIT with HDM allergens, and 1 year of follow-up: 16 boys (64%), 9 girls (36%), 5 years to 13 years (8.3 [6.7; 11.5]) at inclusion. The control group of 25 patients, who did not receive ASIT, was selected as pairs copies. At inclusion, the concentration of periostin and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in blood serum and nasal material was determined in all patients. The dynamics BA and AR was assessed based on the total index of symptoms and medications for each year of observation.

Results. During 3 years of treatment, a significant clinical effect of ASIT was formed, which persisted for 1 year of follow-up after the end of ASIT. At the end of the follow-up year, the overall index of symptoms and medications was 8.77 ± 1.06 points in the ASIT group and 22.01 ± 2.18 points in the control group ($p = 0.00001$). The concentration of periostin before the start of treatment did not affect the effectiveness and features of the ASIT treatment course. A high serum TSLP concentration (> 750 pg/ml) is characteristic of the subgroup with a higher incidence of adverse events associated with ASIT; the final effectiveness of ASIT does not depend on the concentration of this marker.

Conclusion. ASIT with HDM sublingual drops is the method of first choice in the treatment of children with BA and AR, in cases where the role of HDM allergens in the genesis of the disease has been proven. A successful ASIT has a prolonged effect (at least 1 year of follow-up), which indicates the possibility of changing the natural course of asthma in children. The study of biomarkers does not allow us to predict the effectiveness of ASIT.

Keywords: allergic rhinitis, children, sensitization, allergological diagnosis.

For citation: Trusova OV, Mizernitskiy YL, Trofimov VI, Kamaev AV, Platonova NB. The impact of allergen specific immunotherapy with house dust mite allergens on natural course of asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 16–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-16-25>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — наиболее частое хроническое заболевание легких у детей [1, 2]. Многолетние тенденции в течении БА у детей изучены недостаточно. С годами у больного ребенка возможно формирование стойкой длительной ремиссии, но у части больных наблюдается прогрессирование заболевания: нарастают частота и тяжесть обострений, потребность в фармакопрепаратах, необходимых для контроля заболевания [3]. Даже при использовании современных методов лечения добиться контроля над течением БА удается менее чем у половины больных [2, 4]. В лечении многих пациентов врачи сталкиваются с исчерпанием всех возможностей для получения положительного эффекта при применении современных лекарственных средств [5, 6].

В длительных когортных исследованиях описаны факторы риска персистирующего течения БА: дебют заболевания в раннем возрасте, сенсибилизация с детства к аллергенам домашних животных или к клещам домашней пыли (КДП), неспецифическая гиперреактивность бронхов, женский пол, курение, низкие показатели функции внешнего дыхания, изначально тяжелое течение БА [7, 8]. При этом наличие сенсибилизации и постоянный контакт с аллергенами помещений повышали риск персистенции БА к 15 годам в три раза. В проспективном исследовании течения БА легкой степени тяжести у детей дошкольного возраста показана тенденция к прогрессированию заболевания, что регистрировалось как пересмотр степени тяжести БА и (или) наращивание уровня терапии в 47 % случаев. Наиболее строгая тенденция к прогрессированию (в 88,9 % случаев) выявлена у детей с сенсибилизацией одновременно к аллергенам КДП и эпидермальным аллергенам (наиболее часто — к шерсти кошки) [9].

Фармакологические средства (ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, комбинированные препараты) эффективны для купирования обострений и поддержания контроля БА, но не влияют на естественное течение заболевания. Регулярное проведение фар-

макотерапии при первых эпизодах бронхиальной обструкции у детей не останавливает развитие БА [10–12]. Эффект фармакопрепаратов прекращается после окончания их приема [13].

Эффективность элиминационных мероприятий в комплексном ведении больных атопической БА остается предметом дискуссий. В частности, не представляется возможным полностью уничтожить всех клещей домашней пыли и добиться прекращения их размножения в среде обитания [14]. Большой интерес представляет лечение, направленное на изменение реактивности иммунной системы пациента.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — этиопатогенетический метод лечения при аллергических заболеваниях, приводит к изменению характера иммунного ответа и потому в дальнейшем уменьшает выраженность симптомов и риск обострений заболевания [13], в том числе может предотвратить нарастание с годами тяжести аллергического заболевания (БА и (или) АР) [15]. Достигнутые в ходе лечения эффекты могут сохраняться уже после окончания АСИТ [16]. Эффекты АСИТ в отношении течения БА показаны преимущественно в наблюдательных исследованиях, причем в детской популяции они отдельно не оценивались [15].

Цель исследования: оценить динамику течения бронхиальной астмы и аллергического ринита, вызванных аллергией к КДП, у детей на протяжении 3 лет АСИТ и 1 года последующего наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоэтапное открытое проспективное контролируемое исследование проведено в детских аллергологических кабинетах Санкт-Петербурга в 2015–2022 гг.

Всем больным, принявшим личное участие в исследовании, было предложено заполнить лист информированного согласия. Форма информированного согласия утверждена на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Протокол № 1 от 16.01.2017 г.

Критерии включения:

1. Мальчики и девочки от 5 до 14 лет;
2. Сенсibilизация к КДП, признанная наблюдающим ребенка аллергологом важной в генезе заболевания;
3. БА в сочетании с АР, вызванная сенсibilизацией к КДП, выявленная не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Тяжелое и (или) неконтролируемое течение БА;
2. Пыльцевая аллергия с манифестными сезонными обострениями;
3. Невозможность для семьи пациента соблюдать необходимые процедуры исследования, сроки и кратность наблюдения, в том числе комплаенс приема аллерговакцины (как минимум 80 %).

Диагноз БА устанавливали и определяли степень тяжести согласно принятым клиническим рекомендациям [3, 17].

Дети основной группы, в дополнение к стандартной базисной и скоромошущей терапии БА и АР, получали сублингвальную АСИТ с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (Staloral аллерген клещей, Stallergenes Greer, Франция), по круглогодичному протоколу, с продолжительностью лечения 3 года подряд, в соответствии с листком-вкладышем к препарату, устоявшейся клинической практикой и клиническими рекомендациями [13, 18]. Дозу аллерговакцины на этапе поддерживающего лечения в концентрации 300 ИР/мл (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата) определяли индивидуально, максимально — 240 ИР/сут, ежедневно.

Для каждого пациента основной группы подбирали пару-копию по полу, возрасту (± 6 мес.), степени тяжести БА. В группу пар-копий включали пациентов с сенсibilизацией к КДП, которые не планировали и не получали лечение методом АСИТ.

За первый год предварительного наблюдения у всех пациентов оценивали клинические характеристики и использование препаратов для лечения БА, АР, после чего пациентам основной группы было начато лечение АСИТ аллергенами КДП продолжительностью 3 года, после окончания которого наблюдение продолжали еще на протяжении 1 года. Итоговая продолжительность наблюдения составила 5 лет у каждого ребенка. Пациенты контрольной группы не по-

лучали АСИТ, но наблюдались по идентичному с активной группой графику, и течение их заболевания оценивалось по тем же критериям и в те же временные интервалы.

По окончании каждого года наблюдения проводили оценку симптомов аллергических заболеваний и используемых медикаментов за отчетный период в 12 месяцев, рассчитывали 1) суммарный балл симптомов БА, АР, 2) суммарный балл применения препаратов базисной и экстренной терапии БА и АР и 3) общий индекс симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения. Бланк сбора и оценки показателей представлен на рисунке 1.

Для пациентов, получавших АСИТ, оценивали также частоту эпизодов, когда из-за интеркуррентных респираторных инфекций или нежелательных реакций на препарат было необходимо снизить поддерживающую дозу или удлинить период набора терапевтической дозы АСИТ. Учитывали также продолжительность периода, когда по решению наблюдающего аллерголога пациенты получали не максимальную дозу аллерговакцины. Отдельно фиксировали частоту ожидаемых местных нежелательных явлений (НЯ: зуд во рту, отеки губ/языка, першение в горле, чихание и отделяемое из носа после использования лечебного аллергена), их продолжительность в неделях от старта лечения и потребность в противоаллергической терапии для их купирования.

Все включенные пациенты в течение первого квартала наблюдения в момент, когда у них не было признаков острой респираторной инфекции, обострений БА или АР не менее чем в течение 4 недель, сдавали образцы венозной крови и назального материала. Кровь центрифугировали (10 минут, 1500 об/мин), сыворотку замораживали при температуре -70°C . Образцы назального эпителия получали по методу И. Н. Григорьевой [19] — стерильным цитологическим зондом из обоих носовых ходов, собранный материал помещали в 1 мл стерильного физиологического раствора, центрифугировали и супернатант замораживали при температуре -70°C . По окончании сбора биологических образцов от всех пациентов материал одномоментно размораживали и определяли концентрации периостина (нг/мл, лабораторный набор «Invitrogen periostin human ELISA kit» (Кат. № Q15063, ThermoScientific, США) и тимического стромального лимфопоэ-

№	Признак	До АСИТ	1 год АСИТ	2 года АСИТ	3 года АСИТ	1 год после
Блок симптомов						
1	Реакция на уборку, укладывание в постель и т. д. (контакт с пылью) в виде чихания, зуда в носу, заложенности носа (симптомы АР). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов					
2	Прямая реакция на пыль (уборка, укладывание в постель и т. д.) в виде кашля, свистящего дыхания, одышки (симптомы БА). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов					
3	Обострения БА, месяцев в год. 1 месяц = 2 балла					
4	Обострения АР, месяцев в год. 1 месяц = 1 балл					
5	Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность, вызванные обострениями АР или БА. 1 неделя = 1 балл					
6	Госпитализации, с обострениями, осложнениями АР или БА. 1 неделя = 2 балла					
7	Инфекции верхних или нижних дыхательных путей (синуситы, отиты, аденоидит, пневмонии, бронхиты). 1 неделя = 1 балл					
8	Явления бронхиальной обструкции у пациента с АР. 1 неделя = 2 балла					
9	Фоновые симптомы: неполный контроль БА, заложенность носа и т. д., иногда не требующие терапии. 1 месяц = 0,5 балла					
10	Экстренные посещения ЛОР (с манипуляциями). Каждое = 4 балла					
Итого: баллы за симптомы						
Блок препаратов						
11	иГКС в низкой дозе. 1 месяц = 0,5 балла					
12	иГКС в средней дозе. 1 месяц = 1 балл					
13	иГКС в низкой дозе + ДДБА. 1 месяц = 1 балл					
14	иГКС в средней дозе + ДДБА. 1 месяц = 1,5 балла					
15	Монтелукаст. 1 месяц = 1 балл					
16	Интраназальные ГКС. 1 месяц = 1 балл					
17	Антигистаминные препараты. 1 месяц = 0,5 балла					
18	Деконгестанты. 1 месяц = 2 балла					
19	Антибиотики при инфекциях дыхательных путей. 1 курс = 4 балла					
20	Системные ГКС (по показанию АР; либо БА). 1 день = 1 балл					
Итого: баллы за оценку использования препаратов						
Сумма: баллы за симптомы + баллы за препараты						

Пациент _____

ГКС глюкокортикостероиды; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты.

Рис. 1. Бланк сбора и оценки симптомов и терапии препаратами для расчета общего индекса симптомов и использования препаратов за каждый год наблюдения

Fig. 1. Symptom and Medication Collection and Evaluation Form to calculate the overall Symptom Index and Medication Use for each year of observation

тина (ТСЛП, пг/мл, лабораторный набор «Abscam human ELISA kit» (Кат. № ab155444, Abcam, Великобритания). Обе тест-системы проходили калибровку и внутритестовый контроль в соответствии с рекомендациями производителя; для периостина диапазон измерения 0,08–60 нг/мл, погрешность измерения не более 0,5 нг/мл; для ТСЛП диапазон измерения 10–800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл. Результаты измерения уровня биомаркеров архивировались и не влияли на назначение препаратов фармакотерапии АР, БА и на протокол лечения АСИТ. Концентрации биомаркеров оценивали в последующем анализе после завершения трехлетнего курса АСИТ и получения данных бальной шкалы оценки ее эффективности.

Полученные результаты обрабатывались использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Нормальность распределе-

ния полученных результатов проверяли по критерию Шапиро. Данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (М) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm \sigma$); остальные — в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U-критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Силу корреляционных связей оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с критериями включения и исключения в основную группу включили 30 пациен-

Таблица 1. Динамика среднего балла симптомов, балла по применяемым медикаментам и суммарного балла симптомов и использования медикаментов за 3 года аллерген-специфической терапии и один год последующего наблюдения у обследованных детей

Table 1. Trends in Mean Symptom Score, Medication Score, and Total Symptom Score and Medication Use Over 3 Years of Allergen-Specific Therapy and 1 Year of Follow-up in Children

Показатель	Исходно (Год 0)			Год 3 (завершение АСИТ)			Год 4 (после окончания АСИТ)		
	Актив	Сравнение	p	Актив	Сравнение	p	Актив	Сравнение	p
Средний балл симптомов, $M \pm \sigma$	10,75 ± 1,42	11,34 ± 1,56	0,31	4,06 ± 0,82	8,11 ± 1,68	0,0001	3,61 ± 0,79	8,36 ± 1,47	0,0001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	0	0	Н. п.*	68,11 ± 8,97	27,26 ± 17,5	0,008	70,24 ± 8,16	25,73 ± 12,83	0,005
Балл по применяемым медикаментам, $M \pm \sigma$	12,63 ± 0,9	12,75 ± 0,87	0,71	5,69 ± 1,12	13,96 ± 1,93	0,00001	5,16 ± 0,99	13,65 ± 1,86	0,000001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	0	0	Н. п.*	63,45 ± 9,16	/-/ 28,38 ± 7,67	0,00001	65,17 ± 9,64	/-/ 27,25 ± 8,39	0,00001
Суммарный балл симптомов и использования	23,38 ± 1,18	24,08 ± 1,25	0,26	9,75 ± 1,44	22,07 ± 2,98	0,00001	8,77 ± 1,06	22,01 ± 2,18	<0,00001
Динамика от исходного, %, $M \pm \sigma$	0	0	Н. п.*	58,29 ± 18,13	8,8 ± 14,96	0,001	64,74 ± 12,76	7,95 ± 10,65	0,0001

* НП — не применимо.

тов с подбором 30 пар-копий, таким образом, всего включили 60 пациентов. За время наблюдения были исключены из исследования 10 пациентов (причины исключения: некомплаентность к лечению, невозможность регулярного наблюдения): 8 в период лечения и 2 в течение года последующего наблюдения. Сохранение 83,3% пациентов с данными, доступными для анализа, позволяет считать данное наблюдение репрезентативным.

В статистический анализ принято 25 пациентов основной группы, которые прошли 5 лет наблюдения согласно дизайну исследования, и 25 пациентов в контрольной группе пар-копий. 25 пациентов основной группы включали 16 мальчиков (64%), 9 девочек (36%), в возрасте на момент включения в исследование от 5 лет 7 месяцев до 13 лет 2 месяцев, медиана и крайние квартили — 8,3 [6,7; 11,5] года.

У всех детей был установлен диагноз БА, в том числе средней степени тяжести (17 детей, 68%) и легкой степени тяжести (8 детей, 32%). У всех детей БА протекала в сочетании с персистирующим АР, в том числе средней степени тяжести/тяжелого течения (15 детей, 60%) и легкой степени тяжести (10 детей, 40%). Пациенты группы пар-копий имели сходные характеристики, в соответствии с критериями включения в данную группу.

У пациентов, получавших АСИТ, не отмечено НЯ, требовавших прекращения лечения. Не было пациентов, не сообщавших ни о каких НЯ; не было зарегистрировано новых НЯ, ранее не описанных в инструкции к препарату. У всех пациентов НЯ, связанные с лечением АСИТ (раздражение под языком, зуд неба/губ, першение в горле, чихание и зуд в носу), наблюдались только в течение первых 8 месяцев терапии, в среднем на протяжении 17,6 ± 4,7 недели. Потребность в антигистаминных препаратах для купирования НЯ снижалась быстрее: в среднем на протяжении 10,3 ± 3,9 недели. Выделена подгруппа пациентов (6 детей), у которых продолжительность сохранения НЯ и потребности в антигистаминных препаратах более чем на треть превышала среднюю по группе (23 и 14 недель, соответственно).

Динамика среднего по группе балла симптомов, балла по применяемым медикаментам и суммарного балла симптомов и использования медикаментов за 3 года АСИТ и один год последующего наблюдения представлена в таблице 1.

Средний балл симптомов в динамике снижался как в группе АСИТ, так и в контрольной группе. Через 3 года терапии различия между основной и контрольной группой по уровню симптомов были статистически значимы. Средние индивидуальные

снижения балла симптомов через 3 года терапии составили 68,11 % в основной группе и 27,26 % в группе сравнения (различие значимо при $p=0,008$). Среднее индивидуальное снижение балла использования медикаментов через 3 года терапии составило 63,45 % в основной группе, а в группе сравнения балл медикаментов возрос на 28,38 % ($p=0,00001$). По достижении 3 лет терапии различия групп в величине суммарного балла симптомов и использования медикаментов были значимы при $p=0,00001$.

На протяжении года последующего наблюдения между группами сохранялась значимая разница в величине суммарного балла симптомов и использования медикаментов. Суммарный балл симптомов и использования медикаментов составил по окончании года последующего наблюдения $8,77 \pm 1,06$ балла в группе АСИТ и $22,01 \pm 2,18$ балла в группе пар-копий ($p < 0,00001$), таким образом, в группе АСИТ эффект лечения, достигнутый за 3 года терапии, не ослабевал.

Отдельно учитывали этапность набора дозы аллерговакцины в индексах реактивности (ИР). Максимальная рекомендованная производителем суточная доза составляет 240 ИР/сут, возможно ведение пациентов на 120 и 180 ИР/сут; выбор дозы определяется переносимостью. Все обследованные пациенты к третьему году терапии достигли поддерживающей дозы 240 ИР/сут. Продолжительность (в неделях) использования различных дозирочных режимов за весь период АСИТ (около трех лет, от 154 до 162 недель для каждого пациента) представлена в таблице 2. Также учитывали перерывы в лечении и (или) случаи, когда наблюдающий врач возвращал пациента на меньшую дозу аллерговакцины в связи с неполнотой контролируемым течением БА и (или) ее обострением. Совсем не имели таких эпизодов 8 пациентов; от одного до трех случаев — наблюдалось у 12; четыре и более случаев — у 5 пациентов.

Периостин определялся в значимых концентрациях как в назальном материале, так и в сыворотке крови. Получены достаточно однородные результаты с нормальным распределением, не различавшиеся для групп АСИТ и контроля; также, в связи с условиями формирования выборок, не было различий между пациентами разного возраста и (или) степени контроля БА. Среднее значение концентрации периостина в назальном материале составило $8,4 \pm 2,9$ нг/мл; в сыворотке крови $23,6 \pm 5,7$ нг/мл. Связи

между уровнем периостина и длительностью периодов низкого дозирования аллерговакцины, частотой перерывов и (или) снижения дозы АСИТ, а также итоговым баллом симптомов и использования медикаментов не выявлено.

ТСЛП не был обнаружен в назальном материале. В сыворотке крови концентрация этого маркера колебалась в широких пределах (от 395,2 до 1103 пг/мл), распределение результатов отличалось от нормального. Медианы [Q_{25} ; Q_{75}] уровня ТСЛП сыворотки крови составили 618,5 [462,3; 839,6] пг/мл и 589,2 [425,1; 764,8] пг/мл для групп АСИТ и сравнения ($p > 0,05$). Подгруппа пациентов с более высоким содержанием ТСЛП сыворотки крови (> 750 пг/мл, $n=7$ человек) отличалась менее «гладким» течением АСИТ: более поздним достижением толерантности к высоким дозам аллерговакцины (см. табл. 2) и большей частотой эпизодов снижения дозы АСИТ в связи с неполным контролем БА (1–3 эпизода — у 3 детей и 4 и более эпизодов — у 4 детей). Из шести детей, имевших более длительное, чем по группе АСИТ в целом, сохранение местных НЯ при использовании аллерговакцины и вызванную ими потребность в антигистаминных препаратах, у трех отмечался уровень ТСЛП сыворотки более 750 пг/мл. При этом подгруппы с «высокой концентрацией ТСЛП в сыворотке крови» и «остальные» значимо не отличались по средним значениям суммарного балла симптомов и использования медикаментов: $10,2 \pm 1,37$ против $9,3 \pm 1,96$ (по окончании трех лет терапии) и $8,9 \pm 0,79$ против $8,6 \pm 1,44$ (по окончании всего наблюдения), хотя первые и имели тенденцию к более позднему наступлению эффекта АСИТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило значимую динамику клинических проявлений БА и АР и уменьшение потребности в медикаментах на фоне трех лет АСИТ аллергенами КДП у пациентов детского возраста. При анализе отдельных компонентов системы оценки эффективности наибольшие изменения произошли в блоке использования медикаментов. Пациентам, получающим АСИТ аллергенами КДП, удалось за 3 года терапии добиться существенного снижения симптомов на фоне снижения объема медикаментозной терапии; в отличие от них, пациенты из подгруппы пар-копий добились положительной динамики симптомов БА только на фоне наращивания объема медикаментозной терапии. Фармакотерапия БА

Таблица 2. Средняя продолжительность использования различных дозировочных режимов в группе АСИТ (недели)

Table 2. Average duration of various dosage regimens in the ASIT group (weeks)

Группы пациентов		Доза вакцины	120 ИР/сут	180 ИР/сут	240 ИР/сут
A	Все пациенты АСИТ, n = 25 человек		23,8 ± 2,4	20,1 ± 2,1	115,2 ± 3,3
B	Пациенты с высоким уровнем ТСПП сыворотки крови (> 750 пг/мл), n = 7 человек		30,2 ± 1,6	23,4 ± 1,9	109,7 ± 3,9
C	Остальные пациенты, ТСПП сыворотки крови (< 750 пг/мл), n = 18 человек		17,4 ± 3,7	16,8 ± 2,8	120,7 ± 3,6
P _{B-C} (в столбцах)			0,0001	0,064	0,0362

в отсутствие АСИТ аллергенами КДП не показала болезнь-модифицирующего эффекта на протяжении 5 лет наблюдения в исследовании детей контрольной группы. В метаанализе эффективности АСИТ у пациентов с БА (2017) среди выбранных к анализу 98 исследований ни в одном не оценивалась пролонгированная эффективность АСИТ при БА по уровню симптомов, и лишь в одном исследовании показана стойкая эффективность в отношении комбинированного подсчета симптомов и использования медикаментов у пациентов взрослого возраста [16]. В международных руководствах подчеркивается ценность исследований конкретной аллерговакцины в определенных географических, нозологических и возрастных группах [13]. Настоящее исследование отвечает заданным критериям, описывая измеряемую количественно эффективность АСИТ сублингвальным препаратом в каплях 300 ИР/мл в группе детей, больных БА.

В исследованиях АСИТ при БА слабым моментом являются частые случаи отрицательных или сомнительных результатов лечения в отношении тех или иных избранных конечных точек (обострения, доза базисного препарата, показатели функции легких) [20]. Применение валидированной [21] системы оценки признаков, включающей разнообразные симптомы БА и АР, наиболее характерные в педиатрической практике осложнения, и все возможные виды фармакотерапии за период наблюдения в 12 месяцев, позволяет показать выраженный и устойчивый результат АСИТ у детей.

Определение концентраций различных биомаркеров активно обсуждается при отборе пациентов на лечение методом АСИТ и в ходе объективизации оценки эффективности такого лечения [22]. В то же время отечественные и международные

руководства подчеркивают приоритет индивидуальной клинической оценки целесообразности начала и итоговой эффективности АСИТ [13, 18]. Учитывая противоречивость опубликованных к настоящему моменту данных, рационально рекомендовать обращение к оценке биомаркеров с исследовательской целью или, в реальной практике, у части пациентов при неполном/неотчетливом клиническом эффекте или расхождении в оценке эффекта АСИТ с точки зрения врача и пациента.

Прогнозирование итогового эффекта трехлетнего курса АСИТ при БА в настоящее время низкоинформативно, в т. ч. в связи с невозможностью учесть факторы инфекционной нагрузки и фармакотерапии, также влияющие на итоговый контроль БА. Исходя из полученных нами результатов клинической практики, дополнительные «входные барьеры» до начала АСИТ в виде определения концентраций биомаркеров не увеличивают ни эффективность, ни безопасность этого метода лечения. Так, определенные нами значения концентрации периостина сыворотки крови при отборе пациентов на АСИТ не превышают 50 нг/мл, что соответствует «контролируемому течению БА», по данным, полученным для пациентов взрослого возраста [23].

В то же время отдельные молекулы, характеризующие иммунологические особенности воспаления бронхиальной стенки, могут облегчить персонализацию схемы проведения АСИТ, но не принятие решения о ее начале. Ранее было показано, что пациенты с атопической БА с клещевой сенсibilизацией отличаются более высокой концентрацией ТСПП сыворотки крови в сравнении с пациентами с БА с иным спектром сенсibilизации [24]. В настоящей работе пациенты с повышенной концентрацией этого алармина требовали более частой коррекции

и индивидуализации стандартной схемы проведения АСИТ. Это может определять большую частоту плановых визитов к наблюдающему специалисту, более пристальный мониторинг контроля над течением БА (с применением валидированных вопросников и функциональных методов), более медленное снижение дозы базисной фармакотерапии БА. Требуется новые исследования роли и динамики сывороточной концентрации ТСЛП у пациентов с клещевой сенсибилизацией в целом и в ходе проведения АСИТ КДП в частности.

ВЫВОДЫ:

1) Сублингвальная АСИТ аллергенами КДП высоко эффективна у детей с БА в отношении снижения суммарного индекса симптомов, числа обострений и осложнений аллергических заболеваний, а также объема базисной и экстренной медикаментозной терапии.

2) Клинический эффект терапии сохраняется на протяжении 3 лет ее проведения и одного года после завершения.

3) Сублингвальная АСИТ экстрактом аллергенов КДП в форме подъязычных капель — метод первого выбора при лечении детей с БА и АР, в тех случаях, когда в генезе заболевания доказана роль этих аллергенов. Она обеспечивает пролонгированный эффект, что дает возможность изменения естественного течения БА у детей.

4) Определение концентрации периостина и ТСЛП в сыворотке крови у детей с контролируемой БА не требуется при принятии решения о лечении методом АСИТ. В то же время в случае превышения порога в 750 пг/мл уровень ТСЛП может быть аргументом в пользу более ступенчатого наращивания дозы аллерговакцины и тщательной оценки контроля БА, более медленного снижения объема базисной фармакотерапии.

5) Итоговая эффективность курса АСИТ КДП, проведенного в соответствии с инструкцией к препарату, не зависит от исходных значений биомаркеров аллергического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Батожаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61 (4): 59–69. [Batozhargalova BT, Mizernitsky YuL, Podolnaya MA. Meta-analiz rasprostranennosti astmopodobnykh simptomov i bronkhialnoy astmy v Rossii (po rezultatsam programmy ISAAC). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2016; 61 (4): 59–69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
2. Kansen HM, Le TM, Uiterwaal C [et al]. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. J. Asthma Allergy. 2020; 13: 67–75. <https://doi.org/10.2147/JAA.S231907>.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Revised 2022. Accessed: 28.09.2022. <http://www.ginasthma.org>.
4. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС и др. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее. Пульмонология. 2018; 28: 84–95. [Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS [et al.]. Lyogkaya bronkhialnaya astma: nastoyashchee i budushchee. Russian Pulmonology. 2018; 28: 84–95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>.
5. Федосеев ГБ, Трофимов ВИ, Шапорова НЛ и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? Пульмонология. 2015; 25: 5–18. [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shaporova NL [et al.]. V poiskakh istiny: chto takoe bronkhialnaya astma? Russian Pulmonology. 2015; 25: 5–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18>.
6. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD [et al]. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. Pediatr. Allergy Immunol. 2019; 30: 7–16. <https://doi.org/10.1111/pai.12990>.
7. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS [et al]. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 359–366. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.037>.
8. Sears MR, Greene JM, Willan AR [et al]. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1414–1422. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363>.
9. Трусова ОВ, Камаев АВ, Гайдук ИМ, Кузнецова ИВ. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза. Медицинский совет. 2022; 16: 178–185. [Trusova OV, Kamaev AV, Gaiduk IM, Kuznetsova IV. Evolyutsia bronkhialnoy astmy u detey v techenie tryokh let ot postanovki diagnosa. Meditsinskiy sovet (Medical Council). 2022; 16: 178–185. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185>.

10. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. [et al]. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1985–1997. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051378>.
11. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ [et al]. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet.* 2006; 368: 754. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)69285-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)69285-4)
12. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1998–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054692>.
13. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M [et al.]. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>.
14. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012; 67: 158–165. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x>.
15. Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D [et al.]. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population based cohort study. *Allergy.* 2019; 00: 1–7. <https://doi.org/10.1111/all.14020>.
16. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F [et al.]. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72: 1825–1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>.
17. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2017. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija i profilaktika». Moskva. 2017. (In Russ.)].
18. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2103. www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. 2013. (In Russ.)]
19. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. Москва: Оригинал-макет, 2015. 80с. [RADAR. Allergicheskiy rinit u detey. 2013. (In Russ.)]
20. Agache I, Lau S, Akdis CA [et al.]. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite driven allergic asthma. *Allergy.* 2019; 74: 855–873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>.
21. Трусова ОВ, Камаев АВ, Трофимов ВИ, Макарова ИВ. Оценка клинической эффективности аллерген-специфической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой с помощью индекса симптомов и препаратов. *Практическая пульмонология.* 2020; 4: 10–15. [Trusova OV, Kamaev AV, Trofimov VI, Makarova IV. Otsenka klinicheskoy effektivnosti allergen-spetsificheskoy immunoterapii s allergenami kleshchey domashney pyli u patsientov s bronhialnoy astmoy s pomoshchyu indeksa simptomov i preparatov. *Practical pulmonology.* 2020; 4: 10–15. (In Russ.)]
22. Pitsios C. Allergen Immunotherapy: Biomarkers and Clinical Outcome Measures. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 141–148. <https://doi.org/10.2147/JAA.S267522>
23. Semprini R, Caswell-Smith R, Fingleton J [et al.]. Periostin Study Team. Longitudinal variation of serum periostin levels in adults with stable asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: 1687–1688. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.041>.
24. Камаев АВ, Мизерницкий ЮЛ, Трусова ОВ и др. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский совет.* 2022; 16: 319–326. [Kamaev AV, Mizernitskiy YuL, Trusova OV [et al.]. Zavisimost kontsentratsii timicheskogo stromalnogo limfopietina ot uronya kontrolya bronhialnoy astmy I funktsionalnykh pokazateley lyogkikh u patsientov raznykh vozrastnykh grupp. *Meditinskiy Sovet.* 2022; 16: 319–326. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Трусова О. В. — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Мизерницкий Ю. Л. — проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Трофимов В. И. — проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Камаев А. В. — разработка дизайна публикации, обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, написание и редактирование текста рукописи.

Платонова Н. Б. — проведение исследования, проверка критически важного содержания статьи.

Клинический случай внебольничной пневмонии с синдромом дыхательной недостаточности тяжелой степени по обструктивному типу, вызванной *Chlamydia pneumoniae* у ребенка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-26-34>

Статья поступила 28.01.2023

Статья принята в печать 15.02.2023

УДК 616.24.-002

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

Р. М. Файзуллина¹, И. В. Казакова^{1,2}, Р. Р. Гафурова¹, А. Е. Чернышова²¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3, Россия² ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17», г. Уфа, 450065, ул. Свободы, д. 29, Россия

Файзуллина Резеда Мансафовна — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ORCID: 0000-0002-9001-1437, e-mail: fayzullina@yandex.ru.

Казакова Ирина Валерьевна — ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ORCID: 0000-0001-5260-2319, e-mail: surgped@bashgmu.ru.

Гафурова Рита Ринатовна — аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, ORCID: 0000-0001-9077-9780, e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Чернышова Анастасия Евгеньевна — заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17», врач-аллерголог клинко-диагностического центра «ПроМедицина», г. Уфа, ORCID: 0000-0002-1252-0615, e-mail: nastyadok36@yandex.ru.

Аннотация

Введение. Нарушение бронхиальной проходимости является особенно актуальной проблемой в педиатрической практике, что в первую очередь обусловлено ростом частоты его развития и встречаемости у детей раннего возраста при острых респираторных инфекциях нижних дыхательных путей, отсутствием однозначной и единой трактовки причинных факторов формирования и патогенетических механизмов, а также трудностью проведения дифференциальной диагностики патологических состояний, сопровождающихся обструкцией.

Изложение клинического случая. В публикации представлен клинический случай внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонии в сочетании с синдромом дыхательной недостаточности тяжелой степени по обструктивному типу, вызванной *Chlamydia pneumoniae* у ребенка раннего возраста с установленным диагнозом бронхиальная астма: поливалентная сенсibilизация, двукратно перенесшего в течение года COVID-19. Тяжелое течение заболевания с выраженными клиническими проявлениями интоксикации и дыхательной недостаточности по обструктивному типу у пациента сопровождалось лабораторными изменениями в клиническом и биохимическом анализах крови, наличием диагностического титра антител к *Chlamydia pneumoniae* при серологическом тестировании и КТ-картиной множественных участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности в нижних отделах правого и левого легкого. В нашем клиническом случае проведение дифференциальной диагностики обструктивного синдрома у ребенка раннего возраста вызвало ряд трудностей, обусловленных влиянием на его формирование факторов отягощенного преморбидного фона пациента: наличие наследственной предрасположенности к атопии по материнской линии (бронхиальная астма) и верифицированных диагнозов бронхиальная астма и атопический дерматит: сенсibilизация к пыльце березы, белку коровьего молока и желтку куриного яйца; эпизода острой крапивницы.

Заключение. В ходе комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проведенного в условиях стационара, пациенту был установлен диагноз: «Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, тяжелой степени, острое течение, неосложненная, ДН II–III по обструктивному типу».

Ключевые слова: внебольничная пневмония, ребенок раннего возраста, обструктивный синдром, бронхиальная астма, преморбидный фон.

Для цитирования: Файзуллина РМ, Казакова ИВ, Гафурова РР, Чернышова АЕ. Клинический случай внебольничной пневмонии с синдромом дыхательной недостаточности тяжелой степени по обструктивному типу, вызванной *Chlamydia pneumoniae* у ребенка раннего возраста с отягощенным преморбидным фоном. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 26–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-26-34>

Для корреспонденции:

Гафурова Рита Ринатовна, аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: Россия, г. Уфа, 450008, ул. Ленина, д. 3.

E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

For correspondence:

Rita R. Gafurova, post-graduate student, assistant of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and the simulation center of IDPO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Address: Ufa, 450008, Lenin str., 3, Russia.

E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

A clinical case of community-acquired pneumonia with severe obstructive respiratory failure syndrome caused by *Chlamydia pneumoniae* in an early-age child with a burdened premorbid background

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-26-34>

Received 28.01.2023

The article is accepted for publication 15.02.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

R. M. Fayzullina¹, I. V. Kazakova^{1,2}, R. R. Gafurova¹, A. E. Chernyshova²

¹ Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, 450008, Lenin str., 3, Russia

² GBUZ RB 'City Children's Clinical Hospital No. 17', Ufa, 450065, Svobody str., 29, Russia

Fayzullina Rezeda Mansafonova — MD, Professor of the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, neonatology and simulation center of IDPO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, ORCID: 0000-0002-9001-1437, e-mail: fayzullina@yandex.ru.

Kazakova Irina Valeryevna — assistant at the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, neonatology and the simulation center of IDPO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, ORCID: 0000-0001-5260-2319, e-mail: surgped@bashgmu.ru.

Gafurova Rita Rinatovna — post-graduate student, assistant of the Department of Faculty Pediatrics with courses in pediatrics, neonatology and the simulation center of IDPO Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, ORCID: 0000-0001-9077-9780, e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Chernyshova Anastasia Evgenievna — head of the pediatric department of GBUZ RB 'City Children's Clinical Hospital No. 17', allergist of the clinical diagnostic center "Promedicina", Ufa, ORCID: 0000-0002-1252-0615, e-mail: nastyadok36@yandex.ru.

Abstract

Introduction. Violation of bronchial patency is a particularly urgent problem in pediatric practice, which is primarily due to the increase in the frequency of its development and occurrence in young children with acute respiratory infections of the lower respiratory tract, the lack of an unambiguous and unified interpretation of the causal factors of formation and pathogenetic mechanisms, as well as the difficulty of differential diagnosis of pathological conditions accompanied by obstruction.

Presentation of the clinical case. The publication presents a clinical case of community-acquired bilateral lower lobe pneumonia in combination with severe obstructive type respiratory failure syndrome caused by *Chlamydia pneumoniae* in an early-age child with an established diagnosis of bronchial asthma: polyvalent sensitization, who suffered COVID-19 twice during the year. The severe course of the disease with pronounced clinical manifestations of intoxication and respiratory insufficiency of the obstructive type in the patient was accompanied by laboratory changes in clinical and biochemical blood tests, the presence of a diagnostic titer of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* during serological testing and a CT picture of multiple areas of lung tissue compaction according to the 'frosted glass' type, predominantly rounded, of varying length in the lower parts right and left lung. In our clinical case, the differential diagnosis of obstructive syndrome in a young child caused a number of difficulties due to the influence of factors of the patient's burdened premorbid background on its formation: the presence of a hereditary predisposition to maternal atopy (bronchial asthma) and verified diagnoses of bronchial asthma and atopic dermatitis: sensitization to birch pollen, cow's milk protein and chicken yolk eggs; episodes of acute urticaria.

Conclusion. During a comprehensive clinical and laboratory-instrumental examination conducted in a hospital, the patient was diagnosed with: 'Community-acquired bilateral lower lobe pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae*, severe, acute, uncomplicated, DN II–III obstructive type.'

Keywords: community-acquired pneumonia, young child, obstructive syndrome, bronchial asthma, premorbid background.

For citation: Fayzullina RM, Kazakova IV, Gafurova RR, Chernyshova AE. A clinical case of community-acquired pneumonia with severe obstructive respiratory failure syndrome caused by *Chlamydia pneumoniae* in an early-age child with a burdened premorbid background. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 26–34. (In Russ) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-26-34>

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике достаточно часто встречаются пациенты, особенно дети первых 3 лет жизни, с клиническими проявлениями обструктивного синдрома, в возникновении которого определенную роль играют предрасполагающие факторы его развития (анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы детей раннего возраста, перинатальная патология и др. состояния)

и факторы риска формирования обструкции (неблагоприятные факторы окружающей среды, наследственная предрасположенность к атопии, наследственная и врожденная патология бронхиальной системы и др.), которые чаще всего сочетаются и тем самым усиливают действия друг друга [1, 2]. Понятие «обструктивный синдром» не является диагнозом, а характеризует только форму патологического процесса, которая встречается при различных забо-

леваниях. Важно отметить, что пациенты с нарушением бронхиальной проходимости — это клинически труднодифференцируемая группа пациентов с различной патологией, факторами риска развития обструкции, прогнозом и подходами терапии [1, 3, 4]. Обструктивный синдром — это наиболее частая причина дыхательных расстройств у детей, которая ежегодно приводит к госпитализации более чем 500 тыс. детей в России. По данным литературы, наиболее частыми причинами развития обструкции детей раннего возраста являются инфекционные заболевания респираторного тракта и аллергия: так, согласно имеющимся данным, бронхиальная астма является вариантом течения обструкции в данной возрастной группе в 30–50% случаев, а частота ее развития на фоне респираторной инфекции у раннего возраста составляет по разным литературным источникам от 5% до 40%. Относительно клинических проявлений обструкции при пневмонии у детей раннего возраста, то частота ее встречаемости в данной возрастной группе колеблется от 5 до 10%, а развитие обструкции может быть связано с инфицированием так называемыми пневмотропными внутриклеточными атипичными патогенами, среди которых ведущее место занимают *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Возбудитель *Chlamydia pneumoniae* обладает высоким тропизмом к ворсинчатому эпителию бронхов, что может привести к их полному обездвиживанию через 48 часов после инфицирования и к клиническим проявлениям обструкции. Что касается клинических особенностей внебольничной пневмонии, ассоциированной с *Chlamydia pneumoniae*, то ее манифестация, в отличие от пневмоний, вызванных типичными возбудителями, часто начинается с респираторного синдрома, который проявляется фарингитом, трахеобронхитом, ларингитом, может иметь как острое, так и постепенное течение с характерными проявлениями общей слабости, недомогания, осиплости голоса, болезненности в горле, повышением температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, непродуктивным кашлем, усиливающимся в динамике, который постепенно становится надсадным, навязчивым, приступообразным, иногда до рвоты. При подостром течении хламидийной пневмонии заболевание начинается с симптомов поражения верхних дыхательных путей, а также ухудшения общего состояния. Для острого начала заболевания характерно наличие симптомов интоксикации

с первых дней болезни с достижением их максимума к 3-му дню болезни. У пациентов с постепенным началом патологии интоксикация наиболее выражена на 7–12-й день о начала заболевания.

При диагностике инфекции, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, врачи очень часто ориентируются на возраст пациента и наличие клинических проявлений: так, согласно имеющимся данным, у 30–40% пациентов, заболевших пневмонией, вызванной атипичными возбудителями, диагноз «пневмония» выставляется не сразу, что связано с трудностью его дифференцировки, диагноз устанавливают не ранее первой или второй недели от начала заболевания; первоначально у них диагностируют ошибочно острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), фарингит, ларинготрахеит, бронхит, поэтому для диагностики пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, важно выявление специфических клинических и лабораторно-инструментальных данных. В настоящее время с целью идентификации хламидийной инфекции применяется большое количество лабораторных методов диагностики, отличающихся между собой по специфичности и чувствительности. Основные принципы лабораторной диагностики хламидийной инфекции основаны на прямом выявлении возбудителя и определении его структур (антигенов и нуклеиновых кислот) в клинических образцах, а также на косвенном подтверждении инфекции (определение противохламидийных антител). Прямые методы обнаружения хламидийной инфекции включают в себя бактериоскопические (цитологический), молекулярно-биологические (полимеразно-цепная реакция real-time (ПЦР-rt), полимеразно-цепная реакция (ПЦР) и др.) и серологические (реакция микроиммунофлюоресценции (МИФ), иммуноферментный анализ (ИФА)) методы. Ключевую роль в диагностике хламидийной инфекции играют серологические методы исследования, основанные на определении концентрации специфических антител (иммуноглобулинов) класса G и M (IgG и IgM) к *Chlamydia pneumoniae* в сыворотке, плазме или цельной крови в диагностически значимых титрах (IgG > 1:512 и IgM > 1:8) и (или) 4-кратное повышение титра антител в парных сыворотках крови в течении 2–4 недель. Следует отметить, что антитела класса IgM при респираторном хламидиозе появляются уже на первой неделе заболевания и могут циркулировать до 6–7 недель и более; антитела класса IgG начина-

ют циркулировать в крови на 2–3-й неделе болезни и способны сохраняться длительно на низком уровне, отражая тем самым следовую реакцию после перенесенной инфекции.

Молекулярно-биологические исследования, в частности ПЦР, основаны на определении хламидийной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), однако диагностическая их ценность в значительной степени зависит от выбора биологического материала. Для выявления ДНК при пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, методом ПЦР предпочтительно исследование биологического материала нижних дыхательных путей (мокроты, бронхоальвеолярный лаваж, аспират трахеи), получение которого у детей имеет ряд трудностей. Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности данного метода, существует большой риск переноса загрязнений и между образцами и реагентами, что может привести к возможным ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Проведение ПЦР исследования должно проводиться до назначения этиотропной терапии, и в отличие от ИФА-метода не позволяет интерпретировать характер и стадию заболевания (отличить острую фазу патологии от персистенции).

Своевременная диагностика обструктивного синдрома у детей является актуальной проблемой современной инфектологии, педиатрии и аллергологии и, несмотря на многочисленные исследования в данной области, не может считаться в полной мере решенной. Учитывая возрастающую распространенность обструкции у детей, оценка predisposing факторов риска и развития тяжелого течения патологий является важным прогностическим и профилактическим мероприятием [5, 6].

Цель: анализ и клинический разбор случая внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонии в сочетании с синдромом дыхательной недостаточности тяжелой степени по обструктивному типу, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, у ребенка раннего возраста с установленным диагнозом «бронхиальная астма: поливалентная сенсibilизация», двукратно перенесшего в течение года COVID-19.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка А. А., возраст 1 год 7 месяцев доставлена бригадой скорой медицинской помощи в приемное отделение городской детской клинической больницы (ГДКБ, далее Клиника) г. Уфы 3 октября 2022 г. в 10:05 с направляющим диагно-

зом: «Бронхиальная астма, приступный период», с жалобами на повышение температуры тела до 38,3 °С, частый и навязчивый малопродуктивный сухой кашель с умеренной болью в животе и грудной клетке, дистанционные хрипы, нарушение носового дыхания с умеренным слизисто-серозным отделяемым, затрудненное дыхание в покое с выраженным участием вспомогательной мускулатуры, параорбитальный и периоральный цианоз, усиливающийся при плаче ребенка, резко выраженную слабость и вялость, отсутствие аппетита.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, первых срочных родов. Масса тела при рождении составила 3000 г, длина тела 50 см, закричала сразу, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей. Ребенок находился на грудном вскармливании до года, первый прикорм введен в 5 месяцев. Ранее психомоторное развитие ребенка без особенностей. Семейный аллергологический анамнез отягощен: у мамы — бронхиальная астма (бытовая сенсibilизация). Жилищно-бытовые условия удовлетворительные, ребенок проживает рядом с промышленным производством. Вакцинация проведена согласно Национальному календарю прививок, поствакцинальных нежелательных явлений не отмечалось.

Информация о ранее перенесенных и сопутствующих заболеваниях пациента наглядно представлена в графическом абстракте на рис. 1.

Анамнез болезни

Со слов мамы, в последние 2 недели до госпитализации в клинику у ребенка отмечалось наличие клинических проявлений усталости, вялости, а также редкого малопродуктивного сухого кашля. Временная шкала развития настоящего заболевания пациента наглядно представлена в графическом абстракте на рис. 2.

Клинические данные. Т 38,6 °С; ЧДД 52 в минуту; ЧСС 132 уд/мин; АД 92/60 мм рт. ст.; SpO₂ 92 %. При осмотре пациента в приемном отделении Клиники состояние оценено как тяжелое, обусловлено интоксикацией и выраженными проявлениями дыхательной недостаточности по обструктивному типу. Общее самочувствие тяжелое, отмечается выраженная слабость и вялость. Ребенок в сознании, беспокоен при осмотре, голос осипший. Кожные покровы бледные, теплые, отмечается параорбитальный и периоральный цианоз, усиливающийся при плаче ребенка. Носовое дыхание затруднено, отделяемое слизистое-серозное; отмечается наличие дистанци-



Рис. 1. Графический абстракт ранее перенесенных и сопутствующих заболеваний пациента
 Fig. 1. Graphical abstract of previously transferred and concomitant diseases of the patient

онных хрипов. Грудная клетка правильной формы, при акте дыхания выявляется втяжение межреберных промежутков с обеих сторон, участие мышц живота в акте дыхания, с втяжением нижней апертуры грудной клетки. При перкуссии отмечается коробоч-

ный оттенок перкуторного звука по всем легочным полям, в нижних отделах правого и левого легкого — укорочение перкуторного звука. При аускультации дыхание жесткое с наличием диффузных сухих свистящих хрипов с обеих сторон, в нижних отделах

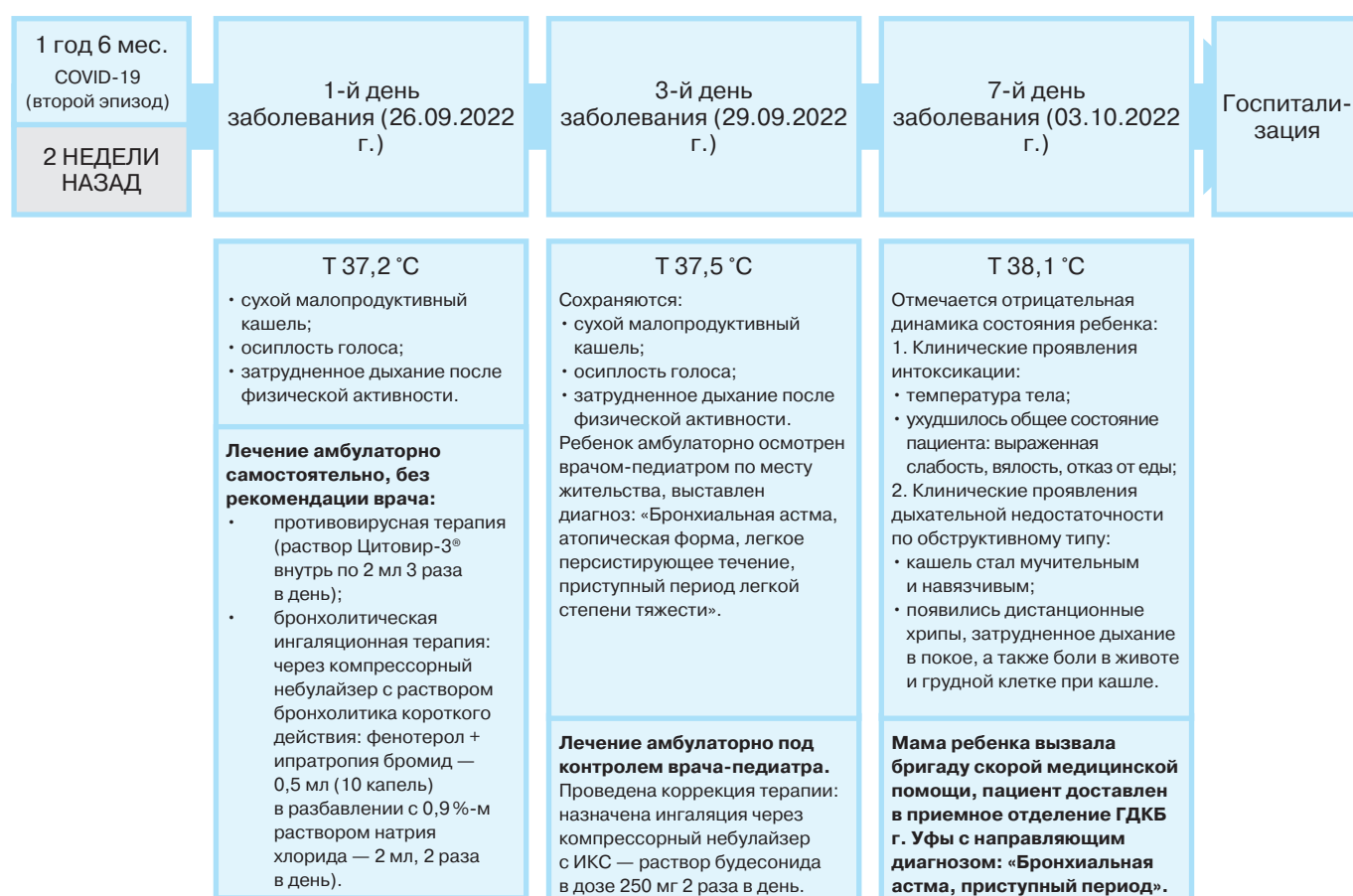


Рис. 2. Временная шкала развития настоящего заболевания
 Fig. 2. Timeline of the development of the present disease

правого и левого легкого дыхание резко ослаблено, здесь же выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы и крепитация. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца звучные. Язык чистый. Живот симметричный, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный. Область почек визуально не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Неврологический статус без очаговой симптоматики и менингеальных знаков.

Диагностическая оценка и терапевтическое вмешательство. Учитывая, что менее 2 месяцев тому назад ребенку неоднократно проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, во избежание дополнительной лучевой нагрузки было принято решение о проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК), по результатам которой в нижних долях правого и левого легкого определяются множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы, различной протяженности. Заключение: двусторонняя нижнедолевая пневмония. Нарушение бронхиальной проходимости.

При пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, чаще в общем анализе крови может отмечаться умеренное повышение уровня лейкоцитов и СОЭ, либо данные показатели могут оставаться в пределах нормы [6]. В нашем случае в общем анализе крови на момент поступления в Клинику у пациента отмечается умеренный лейкоцитоз ($WBC 11,64 \times 10^9/\text{л}$) при нормальном уровне СОЭ ($ESR 28 \text{ мм/ч}$), остальные показатели в пределах референсных значений.

В общем анализе мочи (03.10.2022): цвет светло-желтый, прозрачная, относительная плотность: 1025, плоский эпителий 4-3-4, концентрация водородных ионов (pH) мочи: 6,0, белок — отрицательный, лейкоциты 3-2-2, кетоны — отрицательные, эритроциты — отрицательные, слизь: в умеренном количестве.

Выполнена ПЦР-диагностика с целью определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носоглотки и ротоглотки, получен отрицательный результат.

Анализ мокроты на определение микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам пациенту не проводился, учитывая его ранний возраст и малопродуктивный характер кашля.

В условиях приемного отделения клиники у пациента произведен забор отделяемого задней стенки глотки и миндалин для проведения посева на определение микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам. Учитывая, что бактериологический анализ мазков из верхних дыхательных путей при проведении этиологической диагностики внебольничной пневмонии является малоинформативным, проведенный нами анализ клинических проявлений заболевания и данных КТ-исследования потребовал выполнения дополнительного серологического тестирования для определения специфических IgG- и IgM-антител к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в крови, с целью уточнения генеза обструктивного синдрома, так как достаточно часто причиной его развития у детей является инфицирование облигатными внутриклеточными грамотрицательными микроорганизмами.

На снятой электрокардиограмме: ритм синусовый с ЧСС 122–130 ударов в минуту, вертикальное положение ЭОС.

По совокупности комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования на момент госпитализации в клинику у пациента была диагностирована внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, тяжелой степени тяжести, острое течение, неосложненная, ДН II–III по обструктивному типу. По тяжести состояния в связи с выраженной интоксикацией, нарастанием дыхательной недостаточности по обструктивному типу пациент госпитализирован в отделение анестезиологии-реанимации.

При обследовании в отделении анестезиологии-реанимации в биохимическом анализе крови патологии не выявлено.

В общем анализе крови на второй день госпитализации (04.10.2022 г.): HGB 123 г/л, WBC $10,04 \times 10^9/\text{л}$, RBC $4,32 \times 10^{12}/\text{л}$, NEUT 61% (с/я 52%, п/я 9%), LYM 28%, MON 2%, EO 9%, PLT $325 \times 10^9/\text{л}$, ESR 13 мм/ч.

В общем анализе мочи патологии не выявлено.

Учитывая ДН II–III степени по обструктивному типу, ребенку в условиях отделения анестезиологии-реанимации начата оксигенотерапия с подачей кислорода через носовые канюли, продолжена бронхолитическая терапия через компрессорный небулайзер (раствором фенотерол + ипратропия бромид — 0,5 мл (10 капель) в разбавлении с 0,9%-м раствором натрия хлорида — 2 мл 3 раза в день)

и противовоспалительная терапия с ингаляционным глюкокортикостероидом (ИКС) (раствором будесонида в дозе 250 мг 2 раза в день). Назначена дезинтоксикационная, противовирусная (рекомбинантный интерферон альфа-2b: свечи Виферон® 150 000 МЕ по 1 суппозитории 2 раза в сутки ректально) и антибактериальная терапия (цефтриаксон по 500 мг 2 раза в день в/в капельно).

На третий день госпитализации (05.10.2022 г.) на фоне проводимой терапии отмечается улучшение общего состояния пациента (ребенок стал активнее), сохраняются клинические признаки интоксикации (слабость, вялость, температура тела до 37,5 °С) и респираторных проявлений (навязчивый малопродуктивный кашель и незначительное затрудненное дыхание).

ЧД 28 в мин., ЧСС 122 уд/мин, АД 88/62 мм рт. ст.; SpO₂ 95–96%. При аускультации дыхание жесткое с наличием диффузных сухих свистящих хрипов с обеих сторон, в нижних отделах правого и левого легкого выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы. На 4-й день госпитализации (06.10.2022 г.) ребенок переведен для дальнейшего обследования и получения терапии в педиатрическое отделение клиники.

При осмотре в отделении педиатрии отмечены жалобы на кашель со скудно отделяемой мокротой, умеренно затрудненное дыхание, слабость, вялость, повышение температуры тела до 37,2 °С. ЧД 30 в мин., ЧСС 124 уд/мин, АД 86/60 мм рт. ст.; SpO₂ 95–96%. Общее состояние средней степени тяжести, самочувствие средней степени тяжести. Ребенок в сознании, положение активное. Кожные покровы бледно-розовые, теплые, цианоза нет. Лимфатические узлы не увеличены. Зев умеренно гиперемирован, слизистые оболочки полости рта чистые, налетов нет. Тургор тканей сохранен. Носовое дыхание незначительно затруднено за счет слизистого отделяемого. Грудная клетка правильной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. При перкуссии отмечается по всем легочным полям коробочный оттенок перкуторного звука, в нижних отделах правого и левого легкого его укорочение. При аускультации дыхание жесткое с наличием диффузных сухих свистящих хрипов с обеих сторон, незначительно ослаблено в нижних отделах правого и левого легкого дыхание, здесь же выслушиваются мелкопузырчатые влажные хрипы и крепитация. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы, тоны сердца звучные. Язык чистый. Живот

симметричный, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул оформленный, 1 раз в день, кашицеобразный. Область почек визуально не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В общем анализе крови (06.10.2022 г.): HGB 121 г/л, WBC $12,38 \times 10^9$ /л, RBC $4,54 \times 10^{12}$ /л, NEUT 55% (с/я 54%, п/я 1%), LYM 44%, MON 1%, EO 0%, PLT 243×10^9 /л, ESR 15 мм/ч.

В общем анализе мочи и в биохимическом анализе крови (06.10.2022 г.) патологии не выявлено.

При проведении эхокардиографии (ЭХО-КГ) (06.10.2022 г.): открытое овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка.

Исследование функции внешнего дыхания, учитывая ранний возраст пациента, не проводилось.

На 4-й день госпитализации в клинику получен результат серологического тестирования для определения специфических IgG- и IgM-антител к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в крови, по результатам которого у пациента выявлены диагностически значимые титры антител к *Chlamydia pneumoniae*: IgG (более 1:512) и IgM (более 1:8), антител к *Mycoplasma pneumoniae* не выявлено. По совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных в соответствии с верифицированной атипичной этиологией инфекционного процесса (наличия диагностического титра антител к *Chlamydia pneumoniae*) в терапию введены антибактериальные препараты из группы макролидов: суспензия Кларитромицина 125 мг/5 мл, в дозе 4 мл в 2 приема (из расчета 15 мг/кг/сутки) — 10 дней. Продолжена противовирусная, бронхолитическая и противовоспалительная терапия.

На фоне проводимой комплексной терапии отмечается положительная динамика состояния ребенка: на 7-е сутки госпитализации (09.10.2022 г.) температура тела нормализовалась и держалась на нормальных величинах до выписки пациента из Клиники, ребенок активный, сохраняется незначительная слабость и вялость; респираторные проявления в виде затрудненного дыхания не отмечаются, сохраняется нечастый продуктивный кашель с отделением мокроты белого цвета.

В клиническом анализе крови (09.10.2022 г.): HGB 124 г/л, WBC $6,72 \times 10^9$ /л, RBC $4,54 \times 10^{12}$ /л, NEUT 55% (с/я 54%, п/я 1%), LYM 44%, MON 1%, EO 0%, PLT 243×10^9 /л, ESR 15 мм/ч. В общем анализе мочи (09.10.2022 г.) патологии не выявлено.

Учитывая ранний возраст пациента и особенности анамнеза его жизни: наличие наследственной предрасположенности к патологиям иммунной системы, частые и рецидивирующие эпизоды перенесенных инфекционных респираторных заболеваний, в том числе вызванных не типичными для данной возрастной категории возбудителями, — с целью исключения первичного иммунодефицитного состояния ребенку в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы было проведено иммунологическое обследование: выявление ДНК TREC и KREC методом ПЦР в крови для диагностики иммунодефицитов (TREC and KREC analysis for immunodeficiency diagnostics) (09.10.2022 г.): данных за нарушения функционального состояния иммунной системы не выявлено. Подключена дренажная (позиционный дренаж и вибрационный массаж грудной клетки) и муколитическая терапия.

На 13-е сутки комплексной терапии отмечается положительный эффект: жалобы отсутствуют, исчезли клинические проявления интоксикации и респираторных проявлений. В анализах крови (клиническом и биохимическом) и мочи патологических отклонений не выявлено. Девочка выписана домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями под наблюдение врача-педиатра и врача-аллерголога по месту жительства.

При выписке из стационара:

Основной диагноз: внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, тяжелой степени, острое течение, неосложненная, ДН II–III по обструктивному типу.

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующее легкое течение, контролируемая, пыльцевой сенсibilизации, период обострения. Атопический дерматит, период неполной ремиссии.

Малая аномалия развития сердца: открытое овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка.

ОБСУЖДЕНИЕ

1. Пациент, девочка, возраст 1 год 7 месяцев, доставлен бригадой скорой медицинской помощи с направляющим диагнозом «Бронхиальная астма, приступный период» в приемное отделение клиники в тяжелом состоянии, тяжесть которого обусловлена наличием выраженных клинических проявлений интоксикации и дыхательной недостаточности по обструктивному типу. Не

исключено, что тяжесть настоящего заболевания обусловлена наличием факторов отягощенного неблагоприятного преморбидного фона пациента: из анамнеза жизни известно, что ребенок неоднократно перенес острые респираторные инфекционные заболевания (дважды в течение года эпизоды COVID-19 и дважды острого обструктивного бронхита; внебольничная пневмония, которая требовала госпитализации в стационар), последнее из которых было менее 1 месяца тому назад.

2. Настоящее заболевание развилось на фоне хронической сопутствующей аллергической патологии, которая способна влиять на тяжесть и течение внебольничной пневмонии: из анамнеза жизни известно, что ребенку в возрасте 1 года 1 месяца верифицирован диагноз «бронхиальная астма». Имеющееся нарушение дренажной функции и мукостаз у пациентов с астмой усиливает гиперреактивность бронхов и приводит к формированию благоприятных условий для постоянной колонизации бронхиального дерева различными микроорганизмами, тем самым создавая условия для их избирательного размножения: так, возбудитель *Chlamydia pneumoniae* обладает высоким тропизмом к ворсинчатому эпителию бронхов, что может привести к их полному обездвиживанию через 48 часов после инфицирования и тем самым ухудшить клиническое течение заболевания и усилить выраженность симптомов обструкции. Необходимо отметить, что на 3-й день заболевания настоящее состояние ребенка расценено участковым педиатром как приступ бронхиальной астмы, пациенту проводилась бронхолитическая и противовоспалительная терапия, на фоне которой отмечались нарастание клинических проявлений интоксикации и дыхательной недостаточности по обструктивному типу.

3. На фоне вышеперечисленных факторов ребенку в ходе комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проведенного в условиях стационара, на 4-й день госпитализации, пациенту был установлен диагноз: «Внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, вызванная *Chlamydia pneumoniae*, тяжелой степени, острое течение, неосложненная, ДН II–III по обструктивному типу».

Таким образом, в настоящем клиническом случае важным является роль *Chlamydia pneumoniae* в развитии внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонии в сочетании с синдромом дыхательной недостаточности тяжелой степени по

обструктивному типу у ребенка раннего возраста с установленным диагнозом «бронхиальная астма», двукратно перенесшего в течение года COVID-19, что привело к госпитализации пациента в Клинику и к назначению этиотропной терапии, на фоне которой была получена положительная динамика клинических и лабораторных данных.

Проведение дифференциальной диагностики обструктивного синдрома у ребенка раннего возраста в нашем случае вызвало ряд трудностей, обусловленных влиянием на его формирование факторов отягощенного преморбидного фона пациента: наличие наследственной предрасположенности к атопии по материнской линии (бронхиальная астма) и верифицированных диагнозов «бронхиальная астма» и «атопический дерматит»: сенсibilизация к пыльце березы, белку коровье-

го молока и желтку куриного яйца; эпизод острой крапивницы. Из анамнеза жизни пациента известно, что он ранее неоднократно перенес инфекционные респираторные заболевания (дважды в течение года эпизоды COVID-19 и дважды острого обструктивного бронхита; внебольничная пневмония). Текущее течение внебольничной пневмонии по своим клиническим проявлениям, а также инструментальным особенностям вызвало вопрос о ее вероятной этиологии и дифференцировке.

Информационное согласие. От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его клинических и медицинских данных (результатов обследования, наблюдения и терапии) исключительно в научных целях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Овсянников ДЮ, Болибок АМ, Халед М, Кравчук ДА, Ларина ВН, Назарова ВВ, Коробьянц ЕА. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. Трудный пациент. 2017; 15 (1–2): 43–55. [Ovsyannikov DY, Bolibok AM, Khaled M, Kravchuk DA, Larina VN, Nazarova VV, Korob'yants EA. Geterogennost' bronkhoobstruktivnogo sindroma i bronkhial'noy astmy u detey: trudnosti diagnostiki. Trudnyy patsient. 2017; 15 (1–2): 43–55. (In Russ.)]
2. Наурызалиева ШТ, Байжанова ММ, Зайтова АГ, Жанузакова НТ. Дифференциальная диагностика синдрома бронхиальной обструкции у детей. Вестник КазНМУ. 2017; 4: 446–448. [Nauryzalieva ShT, Bayzhanova MM, Zaitova AG, Zhanuzakova NT. Differentsial'naya diagnostika sindroma bronkhial'noy obstruktsii u detey. Vestnik Kaz NMU. 2017; 4: 446–448. (In Russ.)]
3. Крамарь ЛВ, Ларина ТЮ. Острые респираторные вирусные инфекции, осложненные тяжелым обструктивным синдромом: клинко-лабораторная характеристика. Современные проблемы науки и образования. 2021; 1. [Kramar' LV, Larina TYu. Ostrye respiratornye virusnye infektsii, oslozhnennye tyazhelym obstruktivnym sindromom: kliniko-laboratornaya kharakteristika. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2021; 1. (In Russ.)] <https://doi.org/10.17513/spno.30540>
4. Шахова НВ, Камалтынова ЕМ, Кашинская ТС, Белова ОЮ. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр. 2021; 66 (3): 70–76. [Shakhova NV, Kamaltynova EM, Kashinskaya TS, Belova OYu. Prediktory razvitiya bronkhial'noy astmy u detey doskol'noogo vozrasta s rekurrentnym bronkhoobstruktivnym sindromom. Ros vestn perinatol i pediater. 2021; 66 (3): 70–76. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-70-76>.
5. Крамарь ЛВ, Ларина ТЮ, Малюжинская НВ. Факторы риска, определяющие тяжесть бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2021; 20 (2): 22–26. [Kramar' LV, Larina TYu, Malyuzhinskaya NV. Faktory riska, opredelyayushchie tyazhest' bronkhoobstruktivnogo sindroma pri ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u detey. Detskie infektsii. 2021; 20 (2): 22–26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-22-26>.
6. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у детей». 2022. Доступно по: www.pediatr-russia.ru. Ссылка активна на 24.02.2023. [Klinicheskie rekomendacii «Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detej». 2022. (In Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/714_1

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Файзуллина Р.М. — разработка дизайна; анализ и редактирование литературных данных, материалов исследования; клиническое обследование пациентов, интерпретация данных.

Казакова И.В. — клиническое обследование пациентов, интерпретация данных, редактирование текста статьи.

Гафурова Р.Р. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи, написание статьи.

Чернышова А.Е. — клиническое обследование пациентов, интерпретация данных.

По следам V Всероссийского Съезда Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

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

Скрининговая диагностика первичных иммунодефицитов в практике врача аллерголога-иммунолога

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-35-38>**Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова, С. Ю. Фарсиянц***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия***Ключевые слова:** врожденные иммунодефициты, TREC, KREC.**Для цитирования:** Барычева ЛЮ, Хачирова ЛС, Фирсова ВА, Фарсиянц СЮ. Скрининговая диагностика первичных иммунодефицитов в практике врача аллерголога-иммунолога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 35–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-35-38>

Screening diagnosis of primary immunodeficiencies in the practice of an al- lergist-immunologist

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-35-38>**L. Y. Barycheva, L. S. Khachirova, V. A. Firsova, S. Ju. Farsijanc***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia***Keywords:** primary immunodeficiencies, TREC, KREC.**For citation:** Barycheva LY, Khachirova LS, Firsova VA, Farsijanc SJu. Screening diagnosis of primary immunodeficiencies in the practice of an allergist-immunologist. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 35–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-35-38>

В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение побочных кольцевых ДНК-продуктов реаранжировки генов антиген-распознающих рецепторов — TREC (T-cell receptor excision circle) и KREC (каппа-deleting recombination excision circle) — как универсальных маркеров Т- и В-клеточных ПИД [1, 2, 3, 4].

Доказана эффективность анализа TREC для верификации тяжелого комбинированного иммунодефицита, комбинированных иммунных нарушений без идентифицируемой молекулярной причины, синдромальных ИДС. Установлена эффективность определения KREC для диагностики врожденных агаммаглобулинемий [1, 2, 3, 4].

Материалы и методы

Проведен ретроспективный обзор 6 клинических случаев у пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СК «КДКБ» (Ставрополь) в 2019–2021 годах с нарастающими признаками ПИД [5] и попавших в «поле зрения» врача-иммунолога.

Определение TREC и KREC выполнялось в образцах периферической крови или сухих пятнах крови на картах неонатального скрининга методом ПЦР с помощью отечественной мультиплексной тест-системы «ИММУНО-БИТ». Исследование иммунного статуса осуществлялось в отделении лабораторной диагностики АНМО «СКККДЦ» (Ставрополь). Молекулярно-генетическое исследование проводилось на этапе уточнения диагноза во время госпитализации пациентов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ

или РДКБ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ методом прямого секвенирования по Сенгеру или полногеномного секвенирования нового поколения (NGS) («панель иммунологическая») в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

Результаты и их обсуждение

Пациент 1. С первых дней жизни — упорный кандидоз слизистых ротовой полости, плохая прибавка в весе, сыпь на коже. В возрасте 10 дней появились лихорадка, судороги, сопорозное сознание. Госпитализирован в реанимационное отделение ГБУЗ СК «КДКБ». Диагноз: «Генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ): менингоэнцефалит, двусторонняя полисегментарная пневмония, хориоретинит, гепатит. Судорожный синдром. Гипотрофия 2 степени». В биологических средах прослеживалась высокая ЦМВ-нагрузка: до 420000 копий/мл в ликворе, до 455000 копий/мл в крови, до 352000 копий/мл в бронхо-легочном аспирате. В общем анализе крови — стойкая лимфопения (6–12%). Заподозрен тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID), выполнен мультиплексный анализ количества TREC и KREC. Выявлено полное отсутствие TREC. При иммунофенотипировании — резкое снижение числа $CD3^{\pm}$, $CD3+CD4^{\pm}$ и $CD3+CD8^{\pm}$ лимфоцитов; гипои иммуноглобулинемия. Выполнено генетическое исследование. Уточненный диагноз: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (Т-В+НК-), X-сцепленный вариант (IL2RG. c.116-1G>C, GRCh38.p3 в гемизиготном состоянии).

Пациент 2. Болен с 2 лет; до 4 лет перенес пиодермию, панариций, фурункулез, неоднократно паронихии. В 4-летнем возрасте развилась генерализованная бактериальная инфекция (*Pseudomonas aeruginosa*), септикопиемический вариант: пиодермия, абсцессы и некрозы в области верхних и нижних конечностей, геморрагический васкулит, нейропатия с нижним парапарезом, ДВС-синдром. При биохимическом исследовании крови установлено снижение гамма-фракции белков до 3%. Инфекционный процесс купировался на фоне антибактериальной терапии (меропонем, ванкомицин, офлоксацин) и введения внутривенных иммуноглобулинов. Заподозрен первичный иммунодефицит. При скрининговом обследовании выявлено резкое снижение уровня KREC и нормальное количество TREC. Число $CD19^{\pm}$ лимфоцитов в крови было очень низким; установ-

лено выраженное снижение концентраций IgM и IgG и полное отсутствие IgA в сыворотке крови. Диагностическая гипотеза: наследственная агаммаглобулинемия. Выполнено прямое секвенирование по Сенгеру. В гене тирозинкиназы Брутона (BTK) установлена однонуклеотидная замена c.240+1G>C, GRCh38.p5 в гемизиготном состоянии, приводящая к разрушению донорного сайта сплайсинга. Предположительный диагноз «X-сцепленная агаммаглобулинемия» подтвержден.

Пациент 3. Девочка от 1-й беременности, срочных родов. В роддоме вакцинирована (БЦЖ, гепатит В) без побочных реакций. С первых месяцев жизни отмечены задержка в прибавке массы тела, частые респираторные инфекции с длительной гипертермией, затяжной насморк с гнойным отделяемым из носа, периодически жидкий водянистый стул до 5–6 раз в сутки, эпизоды лейкопении до $1,2 \times 10^9$ клеток/л, лимфопении и тромбоцитопении. В 2 года 6 месяцев ребенок весил 9 кг; при объективном осмотре обращали на себя внимание отставание в росте, микроцефалия, пятна депигментации на коже туловища, гепатоспленомегалия (печень +5 см, селезенка +1,5 см из-под края реберной дуги), диспептический синдром. При скрининговом мультиплексном анализе установлено полное отсутствие TREC и KREC. Выявлено снижение числа циркулирующих $CD3^{\pm}$ лимфоцитов и концентрации IgM в сыворотке крови, а также резкое снижение уровней IgG и IgA. Выполнено полногеномное секвенирование, уточнен генетический вариант комбинированного иммунодефицита (SCID) — дефект гена LIG4 (замена нуклеотида c.845A>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты p.H282R. и замена нуклеотида c.1199T>G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты p.I1400R.).

Пациент 4. Ребенок болен с 1 года и 4 месяцев, когда на фоне полного благополучия появились приступы кашля, одышки, диагностирована Т-клеточная лимфобластная лимфома с поражением средостения, III стадии. Получал программную химиотерапию по протоколу BFM-LMB. В этот же период прогрессировали шаткость походки, нарушение координации движений, телеангиэктазия склер. В течение года перенес крупноочаговую левостороннюю пневмонию, дважды гнойный средний отит с гноетечением, гнойный гайморит. В динамике наблюдения прослеживалась лимфопения

(12–20 %), увеличение альфа-фетопротеина — 99,35 нг/мл (норма — 0–12 нг/мл). Консультирован иммунологом, заподозрен ПИД с синдромальными нарушениями. Выполнен мультиплексный анализ эксцизионных колец: TREC отсутствовали, количество KREC было в пределах нормы. Методом прямого секвенирования по Сенгеру подтверждена мутация в гене ATM с.3928C>Tp. Gen1310Ter в гомозиготном состоянии. Диагноз «Первичный иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией» подтвержден.

Пациент 5. Ребенок болен с 2-недельного возраста, когда появилась распространенная гнойничковая и экземоподобная сыпь, абсцедирующие фурункулы щечной, заушной и ягодичной области с умеренными признаками локального воспаления. На фоне антибактериальной терапии в условиях хирургического отделения ГБУЗ СК КДКБ развилась тяжелая пневропневмония (*Staphylococcus aureus*), осложненная образованием пневмоцеле и бронхоплеврального свища. В последующем — хронический парапроктит с формированием свища заднего прохода, резистентный к лечению. В динамике лабораторного обследования обращали на себя внимание стойкая эозинофилия (12–37 %), трехкратное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови. Девочка осмотрена иммунологом. Заподозрен первичный иммунодефицит: гипер-IgE-синдром. При скрининговом исследовании эксцизионных колец установлено, что уровни TREC и KREC умеренно снижены. Генетическое исследование по Сенгеру (chr17:42322467 G>A в гене STAT3) подтвердило синдром Джоба.

Пациент 6. Девочка больна с первых недель жизни. На 10-е сутки перенесла кишечную инфекцию в тяжелой форме, на фоне которой нарушение сознания в течение 3 дней до комы 1-й степени, длительная госпитализация по месту жительства в течение 1 месяца. С 4–6 месяцев — частые респираторные инфекции (тонзиллофарингит, ринофарингит, ларинготрахеит, бронхит, гнойный гайморит, пневмонии), отставание темпов роста, набора массы тела, периодически гипертермия до 39,5 °C, эпизоды повторной рвоты, диареи.

Потребность в антибактериальной терапии — до 5–6 курсов в год. В возрасте 5 лет появились очаги гнездного облысения на голове, поредели брови, в последующем развилась тотальная алопеция. С 1 года прогрессировал онихомикоз, с 1,5 лет — проявления кандидозного дерматита, затяжного вульвовагинита. Уровни TREC и KREC были соответственно в 2 и 6 раз меньше нижней границы нормы. Диагностическая гипотеза: APESCED-синдром (аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дисплазия). Девочка госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; при выполнении полногеномного секвенирования генетический диагноз уточнить не удалось. Наблюдается с диагнозом «первичный комбинированный иммунодефицит, недифференцированный вариант»; получает профилактическую антибактериальную и противогрибковую терапию, инфузии внутривенных иммуноглобулинов.

Таким образом, у 5 из 6 обследованных детей с настораживающими признаками ПИД установлено резкое снижение количества одного (TREC или KREC) или обоих (TREC + KREC) показателей эксцизионных колец, что подтверждалось данными иммунофенотипирования лимфоцитов и определением концентраций основных изотипов иммуноглобулинов в сыворотке крови. В результате молекулярно-генетического исследования в последующем верифицированы: ТКИН (мутация гена IL2RGC.116-1G>CGRCh38.p3), болезнь Брутона (BTK, с.240+1G>C GRCh38.p5), атаксия-телеангиэктазия (ATM, с.3928C>TpGen1310Ter), ТКИН с дефектом ДНК-лигазы IV (LIG4 с.845A>G, p.H282R. с.1199T>G, p.I1400R), гипер-IgE-синдром (STAT3, chr17:42322467 G>A). В одном случае диагностический поиск продолжается. Представленные в работе сведения позволяют использовать количественное определение TREC и KREC методом мультиплексного анализа в качестве эффективного и недорогого метода выявления ПИД у детей с настораживающими признаками на ранних этапах диагностического поиска [1–5].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39 (3): 194–205. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.004>.
2. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312: 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.

3. Bloom M, Bredius RGM, Weijman G, Dekkers EHBM, Kemper EA, van den Akker-van Marle ME et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening. Program Int. J. Neonatal Screen. 2018; 4 (4): 40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.
4. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden — a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. J Clin Immunol. 2017; 37 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>.
5. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. Immunol Res. 2018; 66 (3): 367–380. <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8996-5>.

Терапевтические подходы к ведению детей с аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-39-42>**Д. А. Волкова, М. А. Козлова, О. В. Скороходкина***ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань, 420012, ул. Бутлерова, д. 49, Россия***Ключевые слова:** аллергический ринит, медикаментозная терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия.**Для цитирования:** Волкова ДА, Козлова МА, Скороходкина ОВ. Терапевтические подходы к ведению детей с аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 1: 39–42. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-39-42>

The management of allergic rhinitis in children in real clinical practice

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-39-42>**D. A. Volkova, M. A. Kozlova, O. V. Skorokhodkina***Kazan State Medical University, 49 Butlerova Street, Kazan, 420012, Russia***Keywords:** allergic rhinitis, allergen immunotherapy, pharmacotherapy.**For citation:** Volkova DA, Kozlova MA, Skorokhodkina OV. The management of allergic rhinitis in children in real clinical practice. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 39–42. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-39-42>

Актуальность

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием у детей, частота которого в Российской Федерации составляет 18–38% [1, 2]. В возрастной группе до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечается в раннем школьном возрасте, средняя распространенность АР среди детей 6–7 лет составляет 8,5%, среди детей 13–14 лет — 14,6%, в дальнейшем наблюдается увеличение процента заболеваемости и среди подростков в возрасте 15–18 лет распространенность АР достигает 34,2% [3].

В настоящее время медикаментозная терапия АР включает применение топических блокаторов H1-гистаминовых рецепторов (ИнаГП), системных H1-антигистаминных препаратов II поколения (АГП), интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТ), а также их комбинаций. Результаты проведенных исследований, основанных на принципах доказательной медицины, показали, что наибольшей эффективностью в отношении эозинофильного воспаления при АР обладают ИнГКС или фиксированные комбинации ИнГКС и ИнаГП [1]. Назначение АЛТ предпочтитель-

но у пациентов с сочетанной патологией — АР и бронхиальной астмой (БА) [1, 4].

Особое место в терапии АР занимает аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая является единственным методом терапии, способным модифицировать течение болезни благодаря изменению патологических механизмов, лежащих в основе иммунологических процессов аллергических заболеваний [5, 6].

Цель: проанализировать терапевтические подходы к ведению детей с аллергическим ринитом, включая назначение АСИТ, в условиях реальной клинической практики.

Методы

За период 2021 года нами проанализирована медицинская документация 2318 детей в возрасте от 3 до 18 лет, находящихся под наблюдением аллерголога-иммунолога в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ с диагнозами аллергический ринит (J30.1, J30.3) и бронхиальная астма (J45.0). Диагноз устанавливался на основе принятых стандартов диагностики указанных заболеваний. Общеклинические методы обследования включали оценку анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных (общий анализ крови, исследование

риноцитогаммы) и инструментальных (исследование функции внешнего дыхания, с постановкой теста с β_2 -адреномиметиком, передняя риноскопия) методов исследования. Специфическое обследование включало анализ данных аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, исследование уровня общего и специфических IgE.

Далее все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили дети, которым по поводу АР была назначена медикаментозная терапия, — 1923 пациента (83%); вторую — пациенты, находящиеся на АСИТ, — 394 пациента (17%).

Результаты

Анализ данных медицинской документации показал, что персистирующее течение аллергического ринита было зафиксировано у 1083 пациентов (56,3%), интермиттирующая форма заболевания отмечалась у 840 детей (43,7%). При этом легкое течение АР наблюдалось у 597 детей (31,1%), течение средней степени тяжести — у 1320 (68,6%), тяжелое течение — у 6 (0,3%). Наиболее часто АР фиксировался у детей младшего и старшего школьного возраста (784 (40,8%) и 887 (46,1%) соответственно). Существенно реже симптомы аллергического ринита выявлялись у детей дошкольного возраста — у 236 (12,3%). Единичные случаи АР были отмечены у детей раннего возраста — 16 (0,8%).

У 1244 (64,7%) пациентов аллергический ринит сочетался с проявлениями атопической бронхиальной астмы (БА). Следует отметить, что сочетание АР и БА наиболее часто наблюдалось у детей старшего и младшего школьного возраста — у 667 (53,7%) и 459 (36,9%) соответственно. Кроме того, в 1263 (65,7%) случаях аллергическому риниту сопутствовал аллергический конъюнктивит.

Анализ данных аллергологического обследования показал, что у значительного количества детей с АР выявлялась сенсibilизация к пыльцевым и бытовым аллергенам (54,2% и 69,5% соответственно), которая нередко сочеталась с сенсibilизацией к аллергенам животных (45,5%). Существенно реже наблюдалась сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов — 2,15%, у 10,7% пациентов выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам. При этом у подавляющего большинства детей с АР в 1596 (83%) случаях наблюдалась полисенсibilизация, а в 1500 (78%) она сопровождалась явлениями полиаллергии.

83% детей по поводу АР получали патогенетическую медикаментозную терапию. При этом монотерапию ИнГКС получали только 31 пациент (4,5%), 7 (1,1%) детям была назначена монотерапия АГП II поколения *per os*. Подавляющее большинство пациентов, 398 (58,6%), в качестве терапии первой линии использовали ИнГКС в сочетании с АГП II поколения *per os*, а у 213 детей (31,3%) дополнительно были назначены АЛТ. Фиксированная комбинация ИнГКС и ИнАГП была назначена только 1 пациенту (0,2%). Кроме того, 15 детей (2,3%) получали терапию ИнГКС в сочетании с АЛТ, 9 (1,3%) — терапию пероральными АГП и АЛТ, 5 детей (0,7%) — топическими АГП и в сочетании с АГП *per os*.

Аналогичные тенденции наблюдались и в группе детей с сочетанием АР и БА: ИнГКС в сочетании с пероральными АГП были назначены 626 пациентам (50,3%), а 434 (34,9%) дополнительно к указанной комбинации получали монтелукаст. Монотерапию ИнГКС получали 140 детей (11,2%), сочетание ИнГКС и АЛТ — 28 (2,2%), сочетание пероральных антигистаминных препаратов с АЛТ — 4 (0,3%), монотерапию АЛТ — 4 (0,3%), монотерапию системными АГП — 8 (0,6%).

Вторую группу (394 (17%)) составили дети, которым по поводу АР была назначена АСИТ. При этом 221 пациент (56%) получал подкожный вариант иммунотерапии (ПКИТ): 93 (42%) — аллергенами пыльцы деревьев, 71 (32%) — аллергенами сорных трав, 35 (16%) — аллергенами луговых трав и 22 (10%) — аллергенами клещей домашней пыли. В свою очередь, сублингвальный вариант иммунотерапии (СЛИТ) осуществлялся у 173 пациентов (44%) с применением стандартизированных высокодозированных лечебных аллергенов. Таким образом, 93 пациента (54%) получали лечение аллергенами пыльцы деревьев, 45 (26%) — аллергенами клещей домашней пыли и 35 (20%) — аллергенами луговых трав.

Заключение

Таким образом, наиболее часто АР фиксировался у детей младшего и старшего школьного возрастов, что соответствует данным и других авторов [7]. При этом если персистирующее и интермиттирующее течение АР наблюдалось примерно в равных долях (56,3% и 43,7% соответственно), то по степени тяжести преобладающей являлась средняя степень тяжести течения заболевания (68,6%), что, очевидно, во многом обуславлива-

ло выбор средств патогенетической терапии. Так, подавляющее число детей с АР получало комбинацию ИнГКС и пероральных АГП II поколения, что соответствует 3-й ступени терапии АР [4]. Возможно, выбор врачей в пользу использования АГП системного действия был связан с высокой частотой сопутствующего АК (65,7%). В то же время недавно проведенные исследования свидетельствуют о преимуществах в отношении эффективности и безопасности фиксированных комбинаций ИнГКС и ИнАГП [8]. Несмотря на то что комбинация мометазона фуората/олапатадина гидрохлорида в настоящее время разрешена к применению у детей с 6 лет, в нашем исследовании указанный вариант терапии был назначен только 1 пациенту (0,2%).

Известно, что частота ассоциации БА и АР составляет 55–85%, а у 15–38% пациентов с АР в последующем развиваются симптомы БА [4]. В нашем исследовании более чем у половины детей с АР (64,7%) имелись проявления БА, что является тревожным фактом и, очевидно, требует пристального внимания со стороны врачей, а также пересмотра стратегий терапии АР в пользу увеличения доли пациентов с более ранним назначением АСИТ. Однако в нашем исследовании у пациентов с сочетанной патологией, аналогично пациентам с изолированным АР, преобладающим вариантом терапии являлось назначение ИнГКС в сочетании с АГП II поколения *per os* (50,3%). У 34,9% пациентов дополнительно был назначен монтелукаст, что в целом соответствует современным рекомендациям по выбору стратегий терапии

АР у пациентов с сочетанной патологией. В то же время обращает внимание частота назначения АЛТ у пациентов с АР без признаков БА (31,3%), что с учетом возможных побочных эффектов указанной группы препаратов трудно признать рациональным выбором терапии заболевания [4].

Кроме того, актуальные клинические рекомендации предлагают каждому пациенту с АР рассмотреть возможность проведения АСИТ. В нашем исследовании только 17% детей был назначен данный вариант терапии. А между тем известно, что результатом завершения успешных курсов АСИТ является сохранение длительной ремиссии заболевания, предупреждение расширения спектра аллергенов, к которым формируется сенсibilизация, профилактика формирования тяжелых форм заболевания (БА). Важно отметить, что в недавних метаанализах и систематических обзорах Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) убедительно показано, что пациенты с АР, получающие АСИТ, отмечают значимое уменьшение тяжести АР, уменьшение потребности в фармакотерапии, а также значительное улучшение качества жизни [9, 10].

Таким образом, в настоящее время в реальной клинической практике требуется не только оптимизация подходов к выбору средств медикаментозной терапии АР, но и значимое увеличение доли пациентов, получающих АСИТ.

Работа выполнена при поддержке гранта ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России № 2/22-10 от 02.08.2022 г.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский Аллергологический Журнал. 2020; 17(1): 7–22. [Haitov MR, Namazova-Baranova LS, Il'ina NI i dr. ARIA 2019: algoritmy okazaniya pomoshchi pri allergicheskom rinite v Rossii. Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal. 2020; 17(1): 7–22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
2. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с. [Allergiya u detej: ot teorii — k praktike. Pod red. L. S. Namazovoj-Baranovoj. M.: Soyuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 668 p. (In Russ.)]
3. Намазова-Баранова ЛС, Баранова АА, Хаитов РМ. Аллергология и иммунология. Практические рекомендации для педиатров. М.: ПедиатрЪ, 2020. С. 81–82. [Namazova-Baranova LS, Baranova AA, Haitov RM. Allergologiya i immunologiya. Prakticheskie rekomendacii dlya pediatrov. M.: Pediatr, 2020. P. 81–82. (In Russ.)]
4. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. Ссылка активна 04.12.2022. [Allergicheskij rinit. Klinicheskie rekomendacii. 2020. [Elektronnyj resurs]. Ssylka aktivna 04.12.2022. (In Russ.)] URL: <https://raaci.ru/dat/pdf/AR.pdf>.
5. Arasi S, Corsello G, Villani A, Pajno GB. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. Ital J Pediatr. 2018; 44 (1): 80. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0519-4>.

6. Rudman Spergel AK, Minnicozzi M, Wheatley LM, Togias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (9): 47. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0801-y>.
7. Бережанский ПВ, Шубин ЛБ, Чуприкова НП. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих на территории Одинцовского городского округа Московской области. *Медико-фармацевтический журнал Пульс.* 2022; 24 (5): 5–12. [Berezhanskij PV, Shubin LB, Chuprikova NP. Rasprostranennost' allergicheskogo rinita sredi detej, prozhivayushchih na territorii Odincovskogo gorodskogo okruga Moskovskoj oblasti. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's.* 2022; 24 (5): 5–12. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-5-12>. — EDN GVAGOS.
8. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun; 149 (6): 2180]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
9. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28 (8): 728–745. <https://doi.org/10.1111/pai.12807>.
10. Agache I, Akdis CA, Chivato T, Hellings P, Hoffman-Sommergruber K, Jutel M. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Published by EAACI. 2018.

Аллергологический профиль при atopическом дерматите у детей 3–6 лет

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-43-44>**Т. С. Кашинская, Н. В. Шахова**

ФГБОУ ВО АГМУ Министерства здравоохранения России, г. Барнаул, 656038, проспект Ленина, д. 40, Россия

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, золотистый стафилококк, аллергены.**Для цитирования:** Кашинская ТС, Шахова НВ. Аллергологический профиль при atopическом дерматите у детей 3–6 лет. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023; 1: 43–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-43-44>

Allergological profile in atopic dermatitis in children 3–6 years old

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-43-44>**T. S. Kashinskaya, N. V. Shakhova**

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Keywords: atopic dermatitis, children, Staphylococcus aureus, allergens.**For citation:** Kashinskaya TS, Shakhova NV. Allergological profile in atopic dermatitis in children 3–6 years old. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 43–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-43-44>

Введение. Atopический дерматит (АтД) является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого значимая роль отводится нарушению иммунного ответа, генетической предрасположенности, нарушению барьерной функции кожи, а также влиянию факторов окружающей среды, в том числе контакту с аллергенами [1]. Пищевые и ингаляционные аллергены являются не только причиной формирования АтД, но и выступают в качестве триггеров обострения [2]. Сенсибилизация к аллергенам характерна для большинства пациентов с АтД [3], возникая как при употреблении продуктов, так и при трансэпидермальном контакте, инициируя воспалительный иммунный каскад [4, 5, 6]. Рядом авторов показано, что у детей первых лет жизни причинно значимыми являются пищевые аллергены, в то время как у детей старшего возраста — ингаляционные [7]. Наиболее часто у детей раннего возраста регистрируется аллергия к коровьему молоку и куриному яйцу [8, 9]. Также рядом авторов подтверждена значимая роль аллергенов клещей домашней пыли и эпидермальных аллергенов, которая характерна для детей более старшего возраста [10, 11]. Нарушение барьерной функции кожи при АтД способствует снижению продукции антимикробных пептидов [12], что ведет к частой колонизации кожи золотистым стафилококком [13]. Согласно ряду исследований, у 90 % пациентов с АтД на поверхности пораженной и не пораженной кожи выявляется

колонизация золотистого стафилококка, который продуцирует энтеротоксины А и В, способные выступать в качестве аллергенов, усиливая иммунологическое воспаление.

Цель исследования: оценить частоту сенсибилизации к аллергенам и энтеротоксинам золотистого стафилококка у дошкольников с АтД.

Методы исследования. Исследование проведено с одобрения Локального независимого комитета по этике при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 8 от 25.10.2019 г.). Участниками исследования были дети дошкольного возраста, посещающие дошкольные образовательные учреждения. Критерии включения: возраст 3–6 лет, наличие диагноза АтД, подписанное родителями/опекунами информированное согласие на участие в исследовании.

Аллергологическое исследование проведено методом иммунофлюоресценции на трехмерной твердой фазе на автоматическом анализаторе Immunocap 250 (Phadia AB, Thermo Fisher Scientific, Швеция) к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), эпителия и перхоти кошки, куриного яйца, коровьего молока. Сенсибилизированным считался респондент, у которого уровень специфических IgE в сыворотке крови составлял >0,35 кЕ/л. Специфические IgE к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В определяли хемилюми-

нисцентным иммуноанализом на автоматическом анализаторе Immulite 2000 (SIEMENS, США). Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка типа А и В диагностировалась при уровне специфических IgE >0,1 кЕД/л. Осуществлялось однократное взятие крови из локтевой вены с последующим центрифугированием.

Результаты исследования и их обсуждение. В одномоментном исследовании приняло участие 146 детей в возрасте 3–6 лет (средний возраст $4,4 \pm 1,2$ года), из них мальчики составили 41,0% (n=60). Сенсibilизация хотя бы к одному аллергену регистрировалась у 47,3% детей (n=69). Наиболее часто фиксировалась сочетанная сенсibilизация к ингаляционным и пищевым аллергенам — 24,6% (n=36), только к ингаляционным аллергенам — у 17,1% респондентов (n=25), а к пищевым лишь у 6,1% (n=9). Девочки 3–6 лет статистически чаще сенсibilизированы к ингаляционным аллергенам по сравнению с мальчиками (p=0,019), тогда как мальчики имели статистически значимо выше сочетанную сенсibilизацию

(p<0,001). Среди ингаляционных аллергенов преобладала сенсibilизация к эпителию и перхоти кошки — у 34,2% детей, сенсibilизация к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* отмечалась у 16,4%, а к *Dermatofagoides farinae* — у 6,2% детей. Среди пищевых аллергенов сенсibilизация к аллергенам коровьего молока выявлена у 20,5% детей, а к аллергенам куриного яйца — у 19,8%. Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка отмечалась у 8,2% детей. Статистически значимо чаще сенсibilизация регистрировалась у детей 5–6 лет, по сравнению с детьми 3–4 лет (p=0,045).

Заключение. У детей 3–6 лет с АтД преобладает сочетанная сенсibilизация к ингаляционным и пищевым аллергенам. Наиболее значимым аллергеном у детей дошкольного возраста выступает аллерген кошки (34,2%). Сенсibilизация к пищевым аллергенам коровьего молока и куриного яйца у дошкольников составляет 20,5 и 19,8% соответственно. Сенсibilизация к энтеротоксинам золотистого стафилококка у детей 3–6 лет с АтД регистрируется у 8,2% детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018 Aug; 27 (8): 847–851. <https://doi.org/10.1111/exd.13693>.
2. Bumbacea RS, Corcea SL, Ali S, et al. Mite allergy and atopic dermatitis: is there a clear link? (Review)/ *Exp Ther Med*. 2020; 56 (9): 841–849. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00144.x>.
3. Ha EK, Baek JH, Lee SY et al. Association of polysensitization. Allergic multimorbidity and allergy severity: a cross-sectional study of school children. *Arch Allergy Immunol*. 2016; 171 (3–4): 251–260. <https://doi.org/10.1159/000453034>.
4. Sweeney A, Sampath V & Nadeau KC. Early intervention of atopic dermatitis as a preventive strategy for progression of food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021. 17: 30. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00531-8>.
5. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct; 4 (5): 379–385. <https://doi.org/10.1097/00130832-200410000-00009>.
6. Tham EH, Rajakulendran M, Lee BW, Van Bever HPS. Epicutaneous sensitization to food allergens in atopic dermatitis: What do we know? *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Jan; 31 (1): 7–18. <https://doi.org/10.1111/pai.13127>. Epub 2019 Oct 9.
7. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 11; 21 (8): 2671. <https://doi.org/10.3390/ijms21082671>.
8. Yuenyongviwat A, Koosakulchai V, Treepaiboon Y, Jessadapakorn W, Sangsupawanich P. Risk factors of food sensitization in young children with atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021 Jan 2. <https://doi.org/10.12932/AP-250820-0946>. Epub ahead of print.
9. Giannetti A, Cipriani F, Indio V, Gallucci M, Caffarelli C, Ricci G. Influence of Atopic Dermatitis on Cow's Milk Allergy in Children. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 10; 55 (8): 460. <https://doi.org/10.3390/medicina55080460>.
10. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017 Jul; 35 (3): 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.det.2017.02.006>. Epub 2017 May 6.
11. Sherenian MG, Kothari A, Biagini JM, Kroner JW, Baatyrbek Kyzy A, Johansson E, Atluri G, He H, Martin LJ, Khurana Hershey GK. Sensitization to peanut, egg or pets is associated with skin barrier dysfunction in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2021 May; 51 (5): 666–673. <https://doi.org/10.1111/cea.13866>. Epub 2021 Mar 21.
12. Puar N, Chovatiya R, Paller AS. New treatments in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan; 126 (1): 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.016>. Epub 2020 Aug 17.
13. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018 Jun; 26 (6): 484–497. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008>. Epub 2017 Dec 9.

Клинический случай хронической гранулематозной болезни, сочетанной с синдромом Клайнфельтера

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-45-46>**Л. Т. Кубанова, Н. А. Козьмова***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия***Ключевые слова:** хроническая гранулематозная болезнь, синдром Клайнфельтера.**Для цитирования:** Кубанова ЛТ, Козьмова НА. Клинический случай хронической гранулематозной болезни, сочетанной с синдромом Клайнфельтера. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 45–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-45-46>

Clinical case of chronic granulomatous disease in a child with Klinefelter's syndrome

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-45-46>**L. T. Kubanova, N. A. Koz'mova***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia***Keywords:** chronic granulomatous disease, Klinefelter's syndrome.**For citation:** Kubanova LT, Koz'mova NA. Clinical case of chronic granulomatous disease in a child with Klinefelter's syndrome. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 45–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-45-46>

Актуальность

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) — первичное иммунодефицитное состояние, относящееся к дефекту фагоцитирующих клеток. Общая распространенность ХГБ в мире составляет 1 на 500 тыс., в России 1 на 1 млн [1–4]. Соотношение X-сцепленного и аутосомно-рецессивного вариантов вариабельно и зависит от количества близкородственных браков [2–4, 5]. Заболевание проявляется рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями. Наибольшую опасность для пациента представляют каталазоположительные бактерии и грибы [1–3, 5, 6]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ХГБ с 1990 до 2012 года увеличилась почти вдвое, что связано с улучшением диагностики и лечения [5, 7].

Цель: представить редкий случай хронической гранулематозной болезни, сочетанной с синдромом Клайнфельтера.

При анализе истории болезни провели поиск в электронных базах научных данных (PubMed, Scopus, Clinicalkey, eLIBRARY.RU).

Пациент — третий ребенок в семье, где первый — здоров, второй — болен ХГБ. Внутривенно диагностирован гидронефроз. С первых

недель жизни — осложнение после вакцинации БЦЖ, пустулезная сыпь. В 13 месяцев обнаружена мисенс-мутация в гене CYBB, диагностирована хроническая гранулематозная болезнь, генерализованная БЦЖ-инфекция с поражением лимфоузлов. Назначена противотуберкулезная терапия, гамма-интерферон. Выполнена нефроуретроэктомия слева. Запланирована ТГСК. При подготовке к операции и поиске донора развилась атипичная пневмония с деструкцией и гранулематозом, вызванная ноккардиями, через месяц — гранулематозная инфильтрация легких. Процесс купировался в течение 6 месяцев на фоне массивной АБ-терапии с добавлением бисептола и преднизолона. В 2 года в связи с высокой стигматизацией (добавочный палец на левой кисти) проведен хромосомный микроматричный анализ, выявлена гомозигота по X-хромосоме, верифицирован синдром Клайнфельтера. В 2,5 года проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с осложнениями в ранний период, но высоким химеризмом на 30-е сутки. Через 4 месяца ребенок выписан под наблюдение по месту жительства.

Через несколько дней после выписки появились судороги, кома, признаки дыхательной недостаточности, ребенок госпитализирован. Состоя-

ние расценено как эндотелиальная токсичность с развитием тромботической микроангиопатии, что подтверждалось лабораторными данными (шизоциты, панцитопения, снижение гаптоглобина, повышение ЛДГ, гипертензия, протеинурия). Иницированы плазмаферез, ребенок получал высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенные иммуноглобулины, биологическую терапию, стабилизирован.

В 2 года 11 месяцев — признаки интерстициального поражения легких, в последующем — повторные эпизоды бактериального и грибкового сепсиса. Ребенку с хронической болезнью почек 3-й степени была показана трансплантация почки, что оказалось невозможным в связи с его состоянием. На перитонеальном диализе переведен в КДКБ. Через 2 недели на КТ обнаружена двусторонняя полисегментарная пневмония. Зафиксирована остановка дыхания на фоне аспирации рвотными массами. Развился геморрагический синдром.

Длительная гипоксия привела к возникновению очагового инфаркта миокарда, системного отека, ставшего причиной нестабильной гемодинамики, что крайне редко в педиатрической практике. В возрасте 3 лет 10 месяцев выросли признаки ССН, развился ДВС-синдром, ребенок умер.

В электронных базах научных данных найдено всего 4 клинических случая ХГБ, сочетанной с синдромом Клайнфельтера [8, 9], в российском регистре подобных случаев нет. У всех детей отмечено смягчение клинической картины ХГБ; благодаря добавочной X-хромосоме часть нейтрофилов синтезируют активные радикалы кислорода и реализуют заверченный фагоцитоз.

Тяжесть состояния и фатальный исход по сравнению со случаями, известными в мире, вероятно, связаны с наличием у пациента единственной викарно-увеличенной почки, а также развитием хронической почечной недостаточности после операции ТГСК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wolach B, Gavrieli R, de Boer M. et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. *Am J Hematol.* 2017 Jan; 92 (1): 28–36. <https://doi.org/10.1002/ajh.24573>.
2. Chiriac M, Salfa I, Di Matteo G et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 May; 27 (3): 242–253. <https://doi.org/10.1111/pai.12527>.
3. Aygun D, Koker MY, Nepesov S et al. Genetic Characteristics, Infectious, and Noninfectious Manifestations of 32 Patients with Chronic Granulomatous Disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181 (7): 540–550. <https://doi.org/10.1159/000507366>.
4. Rawat A, Vignesh P, Sudhakar M. Clinical, Immunological, and Molecular Profile of Chronic Granulomatous Disease: A Multi-Centric Study of 236 Patients From India. *Front Immunol.* 2021 Feb 25; 12: 625320. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625320>.
5. Loganathan SK, Vignesh P, Pilia RK. et al. Chronic Granulomatous Disease: A Perspective from a Developing Nation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021; 182 (4): 360–364. <https://doi.org/10.1159/000511149>.
6. Jana M, Sinha P, Garg P et al. Imaging Findings in Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Indian J Pediatr.* 2022 Dec 1. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04350-6>.
7. Rawat A, Vignesh P, Sharma A. et al. Infection Profile in Chronic Granulomatous Disease: a 23-Year Experience from a Tertiary Care Center in North India. *J Clin Immunol.* 2017 Apr; 37 (3): 319–328. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0382-x>. Epub 2017 Mar 22.
8. Sanders D, Goodman HO, Cooper M. Chronic Granulomatous Disease in a Child with Klinefelter's Syndrome. *Paediatrics.* 1974; 54: 373–375.
9. Gill HK, Kumar HC, Cheng CK et al. X-linked chronic granulomatous disease in a male child with an X-CGD carrier, Klinefelter brother. *Asian Pac J. Allergy Immunol.* 2013; 31 (2): 167–172. <https://doi.org/10.12932/AP0274.31.2.2013>.

Селективный дефицит IgA и врожденная дисплазия коры надпочечников. Существует ли взаимосвязь?

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-47-48>**В. В. Кузнецова, Н. А. Козьмова***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия***Ключевые слова:** селективный дефицит IgA, врожденная дисплазия коры надпочечников, генетика.**Для цитирования:** Кузнецова ВВ, Козьмова НА. Селективный дефицит IgA и врожденная дисплазия коры надпочечников. Существует ли взаимосвязь? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 47–48. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-47-48>

Selective IgA deficiency and congenital adrenal hyperplasia. Is there a relationship?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-47-48>**V. V. Kuznecova, N. A. Koz'mova***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia***Keywords:** selective IgA deficiency, congenital adrenal dysplasia, genetics.**For citation:** Kuznecova VV, Koz'mova NA. Selective IgA deficiency and congenital adrenal hyperplasia. Is there a relationship? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 47–48. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-47-48>

Актуальность

Селективный дефицит иммуноглобулина А относится к самым частым первичным иммунодефицитам. Его распространенность в мире зависит от этнического происхождения и в среднем составляет 1 случай на 700 человек [1, 2]. Клиническая картина селективного дефицита иммуноглобулина А гетерогенна — от бессимптомных до тяжелых проявлений. Выделяют несколько фенотипов заболевания: бессимптомный, легкие инфекции дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, тяжелые инфекции, аллергические и аутоиммунные заболевания, опухоли [1–3].

Цель: представить редкий случай менингоэнцефалита у мальчика с селективным дефицитом IgA (SIgAD) и врожденной дисплазией коры надпочечников (ВДКН).

Мальчик, 9 лет. В дебюте заболевания — боль в горле, ринорея, рвота. Через двое суток — лихорадка, многократная рвота, судороги, сопор, в последующем — кома. Госпитализирован в реанимационное отделение детской краевой клинической больницы г. Ставрополя.

Ребенок от 2-й беременности, рожден на 35-й неделе гестации с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. С первых дней жизни — признаки ВДКН.

В 10 месяцев установлена делеция в 3-м экзоне гена, кодирующего фермент 21-гидроксилаза (CYP21A2). Выявленная мутация ассоциирована с тяжелой сольтеряющей формой заболевания. В раннем и дошкольном возрасте — частые ОРВИ, рецидивирующий стоматит, энтероколит. В 2017 году верифицирован первичный иммунодефицит с нарушением антителообразования: sIgAD.

При поступлении состояние тяжелое. Лихорадка, судороги, кома 1-й степени, пятнисто-папулезная сыпь на туловище, конечностях, признаки дыхательной недостаточности, потребовавшие ИВЛ в течение 7 дней, энтероколит, очаговая симптоматика (анизокория, левосторонний гемипарез).

На рентгенографии легких признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с поражением правого легкого до 50–60%. По данным магниторезонансной томографии признаки вирусного энцефалита. В общем анализе крови лейкоцитоз до $38 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 90%, умеренное увеличение СРБ, нормальные показатели прокальцитонина. Ликвор прозрачный, низкий нейтрофильный плеоцитоз, увеличение макрофагов, глюкозы, хлоридов. Бактериальный посев отрицательный. ДНК ВПГ, ЦМВ, ВЭБ — не обнаружены. ПЦР Covid-19 — отр. Ребенок получал противо-

вирусные, антибактериальные, дегидратирующие препараты, внутривенный иммуноглобулин, глюкокортикоиды. Состояние нормализовалось. Однако сформировалась структурная фокальная эпилепсия, потребовавшая терапии двумя миорелаксантами — леветирацетамом и вальпроевой кислотой.

Обсуждение

В представленном клиническом случае у ребенка два генетически обусловленных заболевания. Возникает вопрос, существует ли между ними связь? Известно, что ген 21-гидроксилаза находится на 6-й хромосоме в непосредственной близости от локусов HLA-B и DR [4]. Известны аллели высокого риска развития заболевания — HLA-B14, HLA-DR3 [4, 5]. Селективный дефицит иммуноглобулина А — полигенное заболевание. Виновными могут быть мутации в генах, участвующих в дифференцировке В-лимфоцитов, синтезирующих IgA, а также дефекты цитокинов, контролирующих антителообразование [1, 6]. По результатам секвенирования (панель «иммунологическая»), выполненного в ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, распространенных мутаций сигнальных молекул и дифференцировки В-лимфоцитов у мальчика не установлено.

С 70-х годов прошлого века известны ассоциации SIgAD с антигенами HLA [1, 6, 7]. Оказалось, что два антигена HLA-B14, HLA-DR3 сопряжены одновременно как с врожденной гиперплазией коры надпочечников, так и с SIgAD.

Почему развился менингоэнцефалит с неблагоприятным исходом? Предрасполагающими факторами могли стать: наличие 2 генетически обусловленных заболеваний; длительный, вероятно, не всегда физиологический режим введения глюкокортикоидов. Отсутствие IgA и комменсальной флоры, вероятно, способствовало адгезии вируса, дефекту его контроля и прогрессированию заболевания.

Заключение

Таким образом, гены предрасположенности к врожденной дисплазии надпочечников и селективному дефициту IgA находятся в соседних локусах хромосомы, что свидетельствует о возможной генетической взаимосвязи двух заболеваний. Атипичное течение энтеровирусной инфекции у больного с SIgAD обусловлено терапией глюкокортикоидами, нарушением барьера слизистых оболочек и профиля комменсальной флоры. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи ВДКН и SIgAD.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhang J, van Oostrom D, Li J, Savelkoul HFJ. Innate Mechanisms in Selective IgA Deficiency. *Front. Immunol.* 2021; 12: 649112. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649112>.
2. Modell V et al. Global Overview of Primary Immunodeficiencies: A Report From Jeffrey Modell Centers Worldwide Focused on Diagnosis, Treatment, and Discovery. *Immunol Res* (2014) 60: 132–144. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8498-z>.
3. Cinicola BL et al. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina*. 2022; 58 (1): 129. <https://doi.org/10.3390/medicina58010129>.
4. Arriba M, Ezquieta B. Molecular Diagnosis of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: A Practical Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 834549. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834549>.
5. Jayakrishnan R et al. Revisiting the association of HLA alleles and 1A2 mutations in a large cohort of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Gene*. 2019; 687: 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.023>.
6. Cinicola BL et al. Selective IgA Deficiency and Allergy: A Fresh Look to an Old Story. *Medicina*. 2022; 58 (1): 129. <https://doi.org/10.3390/medicina58010129>.
7. Bagheri Y et al. The Heterogeneous Pathogenesis of Selective Immunoglobulin A Deficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179 (3): 231–246. <https://doi.org/10.1159/000499044>. Epub 2019 May 15.

Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>**Д. Г. Купцова¹, С. В. Петричук¹, Н. Н. Мурашкин^{1,2,3}, Т. В. Радыгина¹, О. В. Курбатова¹**¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, 121359, г. Москва, улица Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, Россия³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия**Ключевые слова:** дети, псориаз, Th17, Treg, MDSCs, клетки памяти, биологическая терапия.**Для цитирования:** Купцова ДГ, Петричук СВ, Мурашкин НН, Радыгина ТВ, Курбатова ОВ. Ранние предикторы эффективности биологической терапии псориаза у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>

Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>**D. G. Kuptsova¹, S. V. Petrichuk¹, N. N. Murashkin^{1,2,3}, T. V. Radigina¹, O. V. Kurbatova¹**¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, 121359, Marshal Timoshenko street, 19, building 1A, Russia³ Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, 8, building 2, Russia**Keywords:** children, psoriasis, Th17, Treg, memory cells, biologics.**For citation:** Kuptsova DG, Petrichuk SV, Murashkin NN, Radigina TV, Kurbatova OV. Early predictors of efficacy of biological therapy for psoriasis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 49–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-49-52>

Псориаз является иммуноопосредованным, многофакторным, хроническим воспалительным заболеванием кожи [1]. Сложные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития псориазных бляшек, характеризуются активацией как адаптивного, так и врожденного иммунитета [2]. Активация различных звеньев иммунитета приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, TNF α , IFN γ), играющих центральную роль в развитии характерных признаков псориаза [3]. Многочисленные исследования подтвердили значительное увеличение Th1- и Th17-лимфоцитов (Th17) у пациентов с псориазом, а также прямую корреляцию этих показателей с тяжестью заболевания [4, 5]. Также показано снижение доли регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и их иммуносупрессивных функций у пациентов с псориазом [6]. В контроле воспалительной реакции при псориазе, наряду с изучением дисбаланса Th17/Treg, отводят роль CD4⁺ и CD8⁺ клеткам памяти и клеткам-супрессорам миелоидного происхождения (MDSCs) [7, 8].

MDSCs характеризуются высокой пластичностью, способностью подавлять пролиферацию Т-клеток, снижать цитотоксические функции естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и индуцировать развитие Treg. У взрослых пациентов с псориазом выявлено увеличение MDSCs по сравнению со здоровыми людьми [5, 8]. Известно, что долгоживущие Т-клетки памяти в присутствии вторичного воздействия антигена начинают интенсивно пролиферировать и развивать более устойчивый и сильный иммунный ответ [7]. Считается, что при псориазе резидентные CD4⁺ Т-клетки, продуцируя провоспалительные цитокины IL-17 и IL-22, вовлекают кератиноциты в процесс воспаления, а CD8⁺ клетки памяти усиливают воспаление в очагах поражения, привлекая в кожу другие иммунные клетки [7]. Сохранение Т-клеток памяти после дебюта псориаза может объяснять его рецидивирующее течение.

Актуальность изучения эффективности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при псориазе определяется развитием резистент-

ности к проводимому лечению, ведущему к замене препарата [9]. Одним из факторов потери ответа на терапию является выработка антител к биологическим препаратам и низкий уровень препаратов в циркуляции [10, 11]. Четкие иммунологические маркеры выбора тактики, этапности назначения и прогноза эффективности ГИБП у детей с псориазом отсутствуют. Учитывая рост заболеваемости псориазом в детском возрасте, наличие тяжелых форм заболевания, развитие резистентности к ГИБП, изучение механизмов регуляции иммунного ответа и оценка комплекса иммунологических параметров является перспективным направлением поиска потенциальных критериев своевременного назначения ГИБП и прогноза эффективности лечения при данной патологии.

Цель работы: выявить информативные показатели клеточного иммунитета для оценки эффективности биологической терапии у детей с псориазом.

Материалы и методы. Обследовано 209 пациентов с вульгарным псориазом и 50 здоровых детей в качестве группы сравнения, в возрасте от 12 до 18 лет. Исследование выполнено на базе лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии, обследование и лечение пациентов — в отделении дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Всем участникам проведен сбор анамнеза заболевания, включающий возраст, тяжесть псориаза по PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и тип проводимой терапии. Для детей с псориазом на ГИБП (адалимумаб, $n = 82$; этанерцепт, $n = 36$; устикинумаб, $n = 91$) проводили оценку иммунологических показателей на 0-й, 16-й и 52-й неделе. Терапию ГИБП считали эффективной при достижении PASI75 и более ($n = 105$), после индукционного курса терапии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 от 14.02.2020). При обследовании детей получено письменное информированное согласие родителей.

Показатели клеточного иммунитета определяли с помощью проточного цитофлуориметра «Novocyte» (ACEA Biosciences, США) с использованием моноклональных антител (МАТ) фирм «Beckman Coulter» и «Sony Biotechnology», США. Для анализа содержания популяций лимфоцитов и MDSCs использовали периферическую кровь, взятую натощак в пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА. Пробоподготовка включала в себя ин-

кубирование 100 мкл цельной крови с 10 мкл МАТ меченых флуорохромами в течение 20 минут в темном месте. Лизирование эритроцитов проводили с использованием BD FACS Lysing Solution (BD Biosciences, США). Методом пошагового гейтирования проводили выделение следующих популяций клеток: в регионе $CD45^+$ оценивали — $CD3^+$ Т-лимфоциты, $CD3^+CD4^+$ Т-хелперы, $CD3^+CD8^+$ цитотоксические Т-лимфоциты, $CD3^+CD19^+$ В-лимфоциты, $CD3^+CD16^+/CD56^+$ NK-клетки, $CD4^+CD127^{low}CD25^{high}$ Treg, $CD4^+CD25^+CD127^{high}$ активированные Т-хелперы (Thact) и $CD3^+CD4^+CD161^+$ Th17; выделение популяций, негативные по маркерам $CD3$, $CD19$, $CD56^-CD11b^+CD33^+HLA-DR^{-/low}$ MDSCs, $CD11b^+CD33^+HLA-DR^{-/low}CD14^+$ моноцитарная субпопуляция M-MDSCs; определение субпопуляций $CD4^+$ клеток памяти — $CD3^+CD4^+CD45R0-CD197(CCR7)^+$ наивные Т-хелперы (T_{NAIVE}), $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^+$ центральные Т-клетки памяти (T_{CM}); $CD3^+CD4^+CD45R0^+CD197(CCR7)^-$ эффекторные Т-клетки памяти (T_{EM}); $CD3^+CD4^+CD45R0-CD197(CCR7)^-$ терминально-дифференцированные эффекторные Т-клетки (T_{EMRA}).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена в виде: $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Содержание популяций лимфоцитов, рассчитывали по отклонению показателей от уровня возрастной нормы. Непараметрическим критерием Манна — Уитни оценивали достоверность различий между независимыми группами. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. ROC-анализ выполняли с использованием программы SPSS 16.0.

Результаты и обсуждение. У детей с вульгарным псориазом выявлено повышение относительного количества Т-хелперов в 47 % случаев и снижение цитотоксических Т-лимфоцитов в 37 % случаев относительно нормы, что привело к увеличению иммунорегуляторного индекса в 52 % случаев. При этом в 51 % случаев получено снижение NK-клеток. Анализ малых популяций лимфоцитов у детей с псориазом показал значительное увеличение относительного количества Thact в 80 % случаев, содержание Treg было снижено и повышено в 30 % случаев, а Th17-лимфоциты повышены в 47 % случаев от возрастной нормы.

При оценке эффективности ГИБП у детей с псориазом на 16-й неделе терапии и достижении PASI75 получено достоверное увеличение относительного количества общей популяции Т-лимфоцитов ($p=0,017$) и снижение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов ($p=0,000$). Оценка содержания малых популяций лимфоцитов при достижении PASI75 во время инкубационного курса терапии показала достоверное снижение Thact ($p=0,000$) и аутоагрессивных Th17-клеток ($p=0,000$) при увеличении популяции Treg ($p=0,006$). При сохранении эффекта биологической терапии к году мы наблюдали аналогичный эффект.

В периферической крови у детей с псориазом относительное количество MDSCs было достоверно выше относительно уровня здоровых детей и составило Me 2,7 [1,6–3,9] % МНК, в группе сравнения — Me 1,4 [0,9–1,7] % МНК, ($p=0,000$). Также у детей с псориазом получено достоверное увеличение моноцитарной субпопуляции М-MDSCs относительно показателей здоровых детей ($p=0,006$). Анализируя эффективность ГИБП на 16-й неделе терапии и показатели клеток-супрессоров миелоидного происхождения, выявлено достоверное увеличение популяции MDSCs ($p=0,002$) и снижение М-MDSCs ($p=0,004$) при хорошей эффективности проводимой биологической терапии (PASI75 и более).

Анализ относительного количества субпопуляций CD4⁺ клеток памяти у детей с псориазом показал, что наибольшее содержание выявлено для T_{NAIVE} — Me 60,7 [51,5–69,6] % CD4 и TCM — Me 21,7 [17,9–26,3] % CD4. Относительное количе-

ство субпопуляций эффекторных клеток памяти составило: TEM — Me 12,3 [9,0–17,4] % CD4 и TEMRA — Me 2,8 [1,9–4,5] % CD4. При хорошем эффекте ГИБП на 16-й неделе терапии получено значимое снижение относительного количества TEM ($p=0,043$) и TEMRA ($p=0,007$).

Проведенный ROC-анализ для PASI75 для детей с псориазом на терапии ГИБП показал очень хорошее и отличное качество разделительной модели только по количеству Th17, Treg, TEM и TEMRA. Для детей с псориазом неэффективность ГИБП на 16-й неделе терапии (не достижение PASI75) можно прогнозировать при уровне cut-off для Th17 > 21,1 % CD4 (Se = 74; Sp = 84), для Treg < 2,9 % Лф (Se = 74; Sp = 84), для TEM > 3,7 % CD4 (Se = 89; Sp = 83) и TEMRA > 12,8 % CD4 (Se = 72; Sp = 71).

Таким образом, определение показателей регуляторных (Treg, MDSCs) и аутоагрессивных клеток (Thact, Th17), а также баланса Th17/Treg у пациентов с псориазом отражает активность воспалительной реакции и эффективность ГИБП. На основании изменения содержания Th17, Treg, TEM и TEMRA у детей с псориазом после индукционного курса терапии ГИБП можно прогнозировать эффект лечения к году.

Заключение. Выявлены наиболее информативные показатели клеточного иммунитета в мониторинге эффективности ГИБП у детей с псориазом. Содержание Th17, Treg, TEM и TEMRA в периферической крови у детей с псориазом позволяют прогнозировать эффективность биологической терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. The Journal of dermatology. 2021; 48 (6): 722–731. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15913>.
2. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. Frontiers in immunology. 2019; 10: 1764. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01764>.
3. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, Tong J. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. Frontiers in immunology. 2021; 12: 788940. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.788940>.
4. Zhong L, Luo N, Zhong X, Xu T, Hao, P. The immunoregulatory effects of natural products on psoriasis via its action on Th17 cells versus regulatory T-cells balance. International immunopharmacology. 2022; 110: 109032. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109032>.
5. Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Мурашкин НН, Петричук СВ. Показатели клеточного иммунитета и клетки-супрессоры миелоидного происхождения у детей с псориазом. Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2020. — № 3. — С. 55–65. [Kuptsova DG, Radygina TV, Murashkin NN, Petrichuk SV. Pokazateli kletochного immuniteta i kletki-supressory mieloidного proiskhozhdeniya u detej s psoriazom. Immunopathology, allergology, infectology. — 2020. — № 3. — S. 55–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.3.55>.

6. Uttarkar S, Brembilla NC, Boehncke WH. Regulatory cells in the skin: Pathophysiologic role and potential targets for anti-inflammatory therapies. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019; 143 (4): 1302–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1011>.
7. DeJesús-Gil C, Sans-de San Nicolàs L, García-Jiménez I, Ferran M, Pujol R M, Santamaria-Babí LF. Human CLA+ Memory T Cell and Cytokines in Psoriasis. *Frontiers in medicine*. 2021; 8: 731911. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731911>.
8. Shibata M, Nanno K, Yoshimori D et al. Myeloid-derived suppressor cells: Cancer, autoimmune diseases, and more. *Oncotarget*. 2022; 13: 1273–1285. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28303>.
9. Иванов РА, Мурашкин НН. Выживаемость биологической терапии у детей, страдающих псориазом: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. [Ivanov RA, Murashkin NN. Vy-zhivaemost' biologicheskoy terapii u detej, stradayushchih psoriazom: kogortnoe issledovanie. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2021. — Т. 20. — № 5. — С. 451–458. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2323>.
10. Liao MM, Oon HH. Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. *Biologics*. 2019; 13: 127–132. Published 2019 Jul 5. <https://doi.org/10.2147/BTT.S188286>.
11. Yiu ZZN, Becher G, Kirby B, Laws P, Reynolds NJ, Smith CH, Warren R B, Griffiths CEM, & BADBIR Study Group. Drug Survival Associated With Effectiveness and Safety of Treatment With Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, and Adalimumab in Patients With Psoriasis. *JAMA dermatology*. 2022; 158 (10): 1131–1141. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.2909>.

Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

О. В. Курбатова¹, Г. Б. Мовсисян¹, С. В. Петричук¹, Д. В. Парахина¹, Д. С. Демьянов¹, Д. Г. Купцова¹, Т. В. Радыгина¹, Е. Л. Семикина^{1,2}, А. С. Потапов^{1,2}, Е. В. Фрейдлин¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит I типа, фиброз печени, Treg, Th17, аутоиммунитет, проточная цитометрия.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

O. V. Kurbatova¹, G. B. Movsisyan¹, S. V. Petrichuk¹, D. V. Parakhina¹, D. S. Demyanov¹, D. G. Kuptsova¹, T. V. Radygina¹, E. L. Semikina^{1,2}, A. S. Potapov^{1,2}, E. V. Freidlin¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

Keywords: children, type I autoimmune hepatitis, liver fibrosis, Treg, Th17, autoimmunity, flow cytometry.

For citation: 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 Pediatrics*. 2023; 1: 53–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием сывороточных аутоантител и гистологическими признаками гепатита [1]. Иммунопатогенез АИГ обусловлен нарушением взаимодействия субпопуляций CD4⁺ Т-клеток и регуляторных Т-клеток (Treg), наряду с повышением цитотоксичности CD8⁺ клеток и продукцией аутоантител В-клетками [2]. В-лимфоциты представляют собой многофункциональные клетки, которые направляют иммунный ответ, продуцируя про- или противовоспалительные цитокины. В-лимфоциты представляют процессированный антиген для активации и костимуляции Т-клеток и превращаются в плазматические клетки, секретирующие антитела, которые важны для контроля инфекции в печени. Однако эти антитела могут усугубить

повреждение тканей печени и привести к фиброзу (ФП) [3]. Дисбаланс между эффекторными и регуляторными клетками способствует сохранению и прогрессированию повреждения печени при АИГ [1]. Показано, что более низкие уровни IgG в сыворотке, меньшая стадия ФП при постановке диагноза и быстрый ответ на иммуносупрессивную терапию являются надежными предикторами биохимической и гистологической ремиссии [4].

Считается, что уровни триглицеридов (ТГ) в сыворотке тесно связаны с тяжестью заболевания и общей выживаемостью пациентов с циррозом АИГ и могут использоваться в качестве нового показателя прогрессирующего заболевания печени и долгосрочного прогноза [5]. Концентрация аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) во время лечения коррелирует с долгосрочной выживаемостью пациентов с АИГ I типа [6]. Описано применение отношения щелочной фосфатазы (ЩФ) к тром-

боцитам в качестве неинвазивного показателя для прогнозирования стадии ФП у пациентов с хроническим гепатитом В [7]. Обсуждается применения новых биомаркеров, которые могут быть клинически значимыми в отношении дифференцировки различных стадий ФП, активности процесса и эффективности лечения заболевания [8]. В частности, к таким маркерам относятся: аденозиндеаминаза, цитокератин-18, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), BAFF, антитела к асиалогликопротеиновому рецептору, отношение FOXP3/ROR γ t, ДНКаз-1, ферритин, рецептор витамина D [8]. Исследование информативности определения предложенных маркеров у детей ранее не проводилось, и поиск малоинвазивных маркеров стадии фиброза печени у пациентов с АИГ продолжается.

Цель работы: проанализировать информативность иммунологических и биохимических показателей в зависимости от стадии ФП у детей с АИГ I типа.

Материалы и методы. Обследовано 85 детей с АИГ I типа в возрасте $Me\ 13,9$ [11,8; 15,9]. Оценку стадии ФП проводили методом транзиентной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSense, Франция). Для диагностики степени ФП использовали шкалу METAVIR: стадия F1 — плотность в интервале 5,9–7,2 кПа; стадия F2 — 7,3–9,5 кПа; стадия F3 — 9,6–12,5 кПа, стадия F4 (цирроз печени) — плотность 12,6 кПа и более [9]. В зависимости от стадии фиброза дети были разделены на группы: группа 1 — отсутствие ФП (F0, $n = 14$); группа 2 — минимальные фибротические изменения печени (F1, $n = 12$); группа 3 — ФП (F2, $n = 12$); группа 4 — выраженный ФП (F3, $n = 14$) и группа 5 — цирроз печени (F4, $n = 33$). Детям проведено стандартное обследование, включавшее общий анализ крови (гематологический автоматический Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), исследование гемостаза (автоматический анализатор START Max, Франция). Исследование иммунного статуса лимфоцитов периферической крови выполнено на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (BeckmanCoulter, США). Оценивали следующие популяции лимфоцитов: Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+CD45^+$), Th17-лимфоциты (Th17, $CD3^+CD4^+CD161^+CD45^+$), Treg ($CD3^+CD4^+CD127^{low}CD45^+$), активированные

Т-хелперы (Thact, $CD3^+CD4^+CD127^{high}CD45^+$), В-лимфоциты ($CD19^+CD3^-CD45^+$), НК-клетки ($CD3^-CD16^+CD56^+CD45^+$). Показатели иммунного статуса были пересчитаны в процентах отклонения от возрастной нормы. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (США).

Результаты

У детей с АИГ проверка информативности известных маркеров фиброзирования печени выявила умеренные прямые корреляционные зависимости концентрации: АЛТ ($r = 0,25$, $p = 0,02$), АСТ ($r = 0,25$, $p = 0,025$), билирубина ($r = 0,35$, $p = 0,002$), прямого билирубина ($r = 0,39$, $p = 0,000$); IgG ($r = 0,37$, $p = 0,001$), увеличение протромбинового времени ($r = 0,28$, $p = 0,012$), активированного частичного тромбопластинового времени ($r = 0,3$, $p = 0,006$); увеличение соотношения ЩФ/тромбоциты ($r = 0,25$, $p = 0,03$) с увеличением стадии фиброза печени. Также увеличение стадии ФП сопровождалось снижением количества тромбоцитов ($r = -0,57$, $p = 0,000$), соотношения тромбоциты/лимфоциты ($r = -0,35$, $p = 0,001$), снижением протромбинового индекса ($r = -0,29$, $p = 0,009$). Анализ зависимости стадии ФП и количества нейтрофилов, лимфоцитов, трансферрина, ферритина, триглицеридов достоверных зависимостей не выявил.

Исследование показателей клеточного иммунитета, пересчитанных в процентах отклонения от возрастных нормативных значений, выявило ряд особенностей, характерных для детей с АИГ. У 75% детей отмечался повышенный уровень Т-клеток, у 80% пациентов — повышенный уровень Т-хелперов, при этом цитотоксические Т-лимфоциты находились в пределах референсных значений в 42% случаев или были повышены в 31%. Достоверных изменений содержания основных популяций в зависимости от стадии ФП выявлено не было.

Содержание В-клеток было снижено у 50% детей, в 35% случаев соответствовало референсным значениям и только у 15% было выше нормы. Динамика показателей В-клеток в зависимости от стадии фиброза была нелинейной: отмечалась тенденция к снижению их количества на стадиях F1 — F3, с последующим увеличением на стадии F4.

Снижение относительного количества НК-клеток было отмечено у 80% обследованных детей с АИГ, у 18% соответствовало нормативным значениям. Стоит отметить, что на стадиях F0 —

F2 ФП содержание НК-клеток соответствовало норме, а на стадиях F3 и F4 (цирроз) количество НК-клеток было ниже нормы на 40–60 %.

Выявлено повышение Thact у 75 % пациентов, причем степень повышения увеличивалась с развитием фиброза печени и составляла 150 % при F0 и 200 % при F4.

Уровень Th17 достоверно увеличивался с увеличением стадии ФП ($r = 0,29$, $p = 0,007$). При этом у 45 % детей соответствовал возрастным референсным значениям, а повышение данного показателя выявлено только у 17 % пациентов, большинство из которых были с циррозом печени.

Анализ относительного количества Treg показал, что у 40 % пациентов с АИГ их содержание

соответствовало норме, а у 42 % пациентов было выше нормы и достигало двукратного увеличения к стадии F4.

Соотношение Th17/Treg достоверно увеличивалось от стадии F0 к стадии F4 ($r = 0,25$, $p = 0,017$), причем увеличение данного соотношения обусловлено в большей степени увеличением содержания Th17 в периферической крови, а не снижением Treg.

Таким образом, наши данные показывают, что возможно применение иммунологических показателей в качестве дополнительных маркеров стадии фиброза печени, наряду с такими известными показателями, как АЛТ, АСТ, билирубин, количество тромбоцитов, и показателями коагулограммы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vuerich M, Wang N, Kalbasi A, Graham JJ, Longhi MS. Dysfunctional Immune Regulation in Autoimmune Hepatitis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Front Immunol*. 2021 Sep 28; 12: 746436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746436>.
2. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis-Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 17; 22 (24): 13578. <https://doi.org/10.3390/ijms222413578>.
3. Patel AM, Liu YS, Davies SP, Brown RM, Kelly DA, Scheel-Toellner D, Reynolds GM, Stamataki Z. The Role of B Cells in Adult and Paediatric Liver Injury. *Front Immunol*. 2021 Sep 23; 12: 729143. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729143>.
4. Li Y, Yan L, Wang R, Wang Q, You Z, Li B, Zhang J, Huang B, Chen Y, Li Y, Lian M, Tang R, Qiu D, Gershwin ME, Xiao X, Miao Q, Ma X. Serum Immunoglobulin G Levels Predict Biochemical and Histological Remission of Autoimmune Hepatitis Type 1: A Single-Center Experience and Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Apr; 62 (2): 292–300. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08833-w>.
5. Wang P, Wang Y, Liu H, Han X, Yi Y, Wang X, Li X. Role of triglycerides as a predictor of autoimmune hepatitis with cirrhosis. *Lipids Health Dis*. 2022 Oct 25; 21 (1): 108. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01716-9>.
6. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, Putter H, van den Berg A, Colle I, Schouten J, Sermon F, Van Steenkiste C, van Vlietberghe H, van der Meer A, van Hoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug; 20 (8): 1776–1783.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.024>.
7. Pan Y, Yang K, Sun B, Chen J, Tian P. Application of alkaline phosphatase to platelet ratio as a novel noninvasive index predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med*. 2022 Aug 9; 24 (4): 619. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11556>.
8. Harrington C, Krishnan S, Mack CL, Cravedi P, Assis DN, Levitsky J. Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2022 Dec; 76 (6): 1862–1879. <https://doi.org/10.1002/hep.32591>.
9. Кулебина ЕА, Сурков АН, Куликов КА, Потапов АС, Бессонов ЕЕ. Валидация показателей транзистентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей. *Лечащий Врач*. 2020; 8: 57–60. [Kulebina EA, Surkov AN, Kulikov KA, Potapov AS, Bessonov EE. Validaciya pokazatelej tranzientnoj elastografii dlya ocenki stadii fibroza pecheni u detej. *Lechashchij Vrach*. 2020; 8: 57–60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26295/OS.2020.26.84.00>.

Роль катионного протеина при респираторных видах аллергии у детей

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-56-57>**Е. А. Левкова, К. Л. Гулиева, О. В. Аплевич***Российский университет дружбы народов, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия***Ключевые слова:** катионный протеин эозинофилов (КПЭ), аллергический ринит, бронхиальная астма, респираторная аллергия, дети.**Для цитирования:** Левкова ЕА, Гулиева КЛ, Аплевич ОВ. Роль катионного протеина при респираторных видах аллергии у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 56–57. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-56-57>

The role of cationic protein in respiratory allergies in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-56-57>**E. A. Levkova, K. L. Gulyeva, O. V. Aplevich***RUDN University, 117198, Moscow, st. Miklukho-Maklaya, 6, Russia***Keywords:** eosinophil cationic protein (CPE), allergic rhinitis, bronchial asthma, respiratory allergy, children.**For citation:** Levkova EA, Gulyeva KL, Aplevich OV. The role of cationic protein in respiratory allergies in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 56–57. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-56-57>

Актуальность. В последнее время в профессиональном сообществе усилилась дискуссия по поводу определения катионного эозинофильного протеина (КПЭ) при респираторной аллергии (РА). В ряде исследований демонстрируется прямая зависимость уровня эозинофилов в крови, назальном секрете, общего IgE с концентрацией КПЭ и степенью тяжести РА у пациентов, в частности у детей. Доминирующим мнением на сегодняшний день является убеждение, что достоверным маркером аллергического воспаления можно считать повышение уровня эозинофилов как в крови, так и в назальном секрете [1]. КПЭ при этом является объективным маркером активации эозинофилов и составляет 70% от всех белков, продуцируемых эозинофилами [2, 3]. Синтез КПЭ в основном осуществляется тканевыми эозинофилами и запускается уже на стадии образования промиелоцитов. Кроме этого, биологические эффекты КПЭ осуществляются с помощью дегрануляции тучных клеток, регуляции активности фибробластов, индукции секреции слизистой дыхательных путей и взаимодействия как с системой коагуляции, так и с системой комплемента [4].

С учетом проанализированных источников отечественной и зарубежной литературы была сформулирована цель: провести анализ корреляции (прямой зависимости) между уровнем эозинофилов в крови, назальном секрете, concentra-

ции IgE со значениями КПЭ и степенью тяжести РА аллергии у детей.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели спланировано и проведено проспективное не интервенционное исследование. В исследовании принимали участие 204 ребенка. Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266. В ходе исследования предусматривалось три визита детей с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом) персистирующим и интермиттирующим и пациентов с бронхиальной астмой смешанного типа (экзогенная).

Во время первого визита всем больным проводилось клиническое обследование со сбором анамнеза. У всех пациентов было проведено клиническое исследование крови и назального секрета с определением количества эозинофилов. В качестве критерия эозинофильного воспаления вне обострения заболевания использовался уровень эозинофилии ≥ 300 клеток/мкл в периферической крови и $\geq 5\%$ эозинофилов в назальном секрете [4, 5]. Всем пациентам также проводилось определение уровня КПЭ в периферической крови. В качестве критерия по-

вышения КПЭ вне обострения заболевания использовался его уровень > 24 нг/мл в периферической крови [6]. Уровень общего IgE определялся в сыворотке крови методом ИФА в ЕД/мл. Второй визит проводился с интервалом 2–6 недель после первого для оценки динамики заболевания.

Третий визит осуществлялся через 3 месяца для оценки состояния пациента.

На основании клиничко-анамнестических и лабораторных критериев, полученных в ходе проведенного обследования, пациенты с РА были стратифицированы по уровню эозинофилов и КПЭ в периферической крови, назальном секрете, IgE в период обострения и стихающего обострения. Сформированные группы были сопоставимы по возрасту.

Средний возраст пациентов с РА составил $9,21 \pm 2,73$ года. Длительность течения РА — $4,26 \pm 1,75$ года. Для статистической обработки клиничко-анамнестических данных и лабораторных параметров использован пакет программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При проведении корреляционного анализа использован коэффициент Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась следующим образом: сильная: $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: 0 до $\pm 0,299$.

Результаты исследований. В ходе проведенного обследования у детей с РА с разными уровнями эозинофилов в крови, назальном секрете, IgE общего и КПЭ в период обострения заболевания выполнен сравнительный анализ основных клиничко-анамнестических показателей степени тяжести РА. При сравнении клиничко-анамнестических показателей пациентов с РА в период обострения уровень КПЭ значительно превышал свои нормативные значения и составлял $82,412$ нг/мл, прямая сильная корреляция была с уровнем IgE (сильная: $\pm 0,7$ до ± 1),

значения которого составили $581,49 \pm 32,71$ ЕД/мл, средний уровень корреляции определялся с эозинофилами периферической крови $9,14 \pm 1,31\%$ и назального секрета $11,42 \pm 0,94\%$.

При первом визите всем пациентам назначалось лечение согласно клиническим рекомендациям.

При 2-м визите на фоне лечения сохранялась прямая сильная корреляция только с уровнем IgE, который не достоверно отличался от первоначальных значений — $541,62 \pm 31,14$ ЕД/мл. Уровни эозинофилов периферической крови и назального секрета были в норме и составили $4,15 \pm 0,84\%$ и $3,84 \pm 0,29\%$ соответственно.

Во время третьего визита, через 3 месяца, у 151 ребенка (74%) полностью отсутствовали клинические проявления РА, у 37 детей (18%) сохранялась постоянная заложенность носа, которая усиливалась в ночное время, у 16 детей (8%) при физических и эмоциональных нагрузках появлялась необходимость добавлять бронхолитические препараты (не чаще 1 раза в неделю). У всех 204 детей уровень КПЭ был повышен и не коррелировал с уровнем эозинофилов в крови и назальном секрете, которые не превышали нормативные значения.

Корреляция слабая была с клиническими проявлениями. Так, у детей без клинических проявлений уровень КПЭ составил $42,75 \pm 4,03$ нг/мл, у детей с персистирующей назальной обструкцией $48,37 \pm 3,91$ нг/мл, у детей, использующих бронхолитические препараты, $44,71 \pm 4,02$ нг/мл.

Следовательно, КПЭ, являясь маркером аллергического воспаления, IgE-зависимого, имеет сильную корреляционную связь с ним и слабую корреляцию с клиническими проявлениями. Оценка данного показателя может быть использована для подтверждения IgE зависимых форм РА.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mokronosova MA, Tarasova GD, Protasov PG, Smol'nikova EV, Sergeev AV. Eozinofil'nyi kationnyi protein kak marker allergicheskogo vospaleniya slizistoi obolochki nosa [Eosinophilic cationic protein as a marker of allergic inflammation of the nasal mucosa]. Meditsinskaya Immunologiya [Medical Immunology]. 2007; 4–5: 467–472. [In Russ.]
2. Schleich F, Corhay JL, Louis R. Blood eosinophil count to predict bronchial eosinophilic inflammation in COPD. Eur Respir J. 2016; 47 (5): 1562–1564. <https://doi.org/10.1183/13993003.01659-2015>.
3. Hyun Jin Min, Young Ho Hong, Hoon Shik Yang, Kyung Soo Kim. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients. Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2016; 34: 290–294.
4. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. Eur Respir J. 2006; 27 (5): 964–971. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00072105>.
5. Legrand F, Driss V. Human eosinophils exert TNF alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. The Journal of Immunology. 2010; 185: 7443–7451.
6. Yarilin AA. Immunologiya [Immunology]. M.: GEOTAR-MED, 2010. 752 p. [In Russ.]

Технологии профилактики метеопатических реакций у детей с бронхиальной астмой в Московском регионе

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-58-60>**Н. А. Лян^{1,2}, М. А. Хан¹, А. И. Уянаева¹, М. А. Рассулова¹**¹ ГАУЗ г. Москвы «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», г. Москва, 105120, ул. Земляной Вал, д. 53, Россия² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, метеопрофилактика, нормобарическая гипокситерапия.**Для цитирования:** Лян НА, Хан МА, Уянаева АИ, Рассулова МА. Технологии профилактики метеопатических реакций у детей с бронхиальной астмой в Московском регионе. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 58–60. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-58-60>

Technologies for the prevention of meteopathic reactions in children with bronchial asthma in the Moscow region

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-58-60>**N. A. Lyan^{1,2}, M. A. Khan¹, A. I. Uyanaeva¹, M. A. Rassulova¹**¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, 53 Zemlyanoy Val str., 105120, Moscow, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, 8, building 2, Russia**Keywords:** bronchial asthma, children, meteoroprophylaxis, normobaric hypoxotherapy.**For citation:** Lyan NA, Khan MA, Uyanaeva AI, Rassulova MA. Technologies for the prevention of meteopathic reactions in children with bronchial asthma in the Moscow region. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 58–60. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-58-60>

Введение

В настоящее время большую актуальность принимает разработка новых технологий медицинской реабилитации [1] и профилактики бронхиальной астмы у детей, учитывая высокую частоту заболеваемости у детей (от 5,6 до 12,1%).

По данным литературы, более чем у 70% детей с бронхиальной астмой регистрируются метеопатические реакции, связанные с неблагоприятной погодой, которые могут протекать с усилением клинических симптомов заболевания [2]. Исследования, проведенные в Западной Герцеговине, показали, что в 90% случаев возникновению приступов удушья у пациентов с бронхиальной астмой способствовали метеорологические факторы. Причины таких нарушений изучены недостаточно, практически отсутствуют исследования по формированию метеопатологии у таких детей, мало данных о частоте метеобусловленных обострений заболевания в условиях привычного климата, нет данных по выявле-

нию наиболее биотропных сочетаний метеорологических параметров.

Исследования погодных условий в Московском регионе позволяют утверждать, что наиболее неблагоприятным фактором служит формирование погодной гипоксии, сопровождающееся снижением атмосферного давления, повышением влажности и температуры воздуха. Проведенными исследованиями доказано положительное влияние интервальной гипоксической тренировки на состояние детей и подростков, в том числе с бронхиальной астмой, в виде уменьшения приступов, удлинения периода ремиссии, улучшения психоэмоционального состояния [3]. Имеющиеся данные послужили основанием для изучения частоты и выраженности метеочувствительности у детей с бронхиальной астмой в г. Москве с целью оценки влияния метеотропных погодных условий на клинико-функциональные показатели у этих детей и разработки методов профилактики повышенной

метеочувствительности на амбулаторно-поликлиническом и санаторном этапах.

Цель исследования

Научное обоснование применения нормобарической гипокситерапии в профилактике метеопатических реакций у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы

С помощью заполнения опросников родителями 107 детей с бронхиальной астмой в городе Москве проведено изучение влияния изменений погоды на самочувствие детей, связи ухудшения самочувствия с изменениями метеорологических факторов с целью выявления повышенной метеочувствительности.

Клинические наблюдения и специальные исследования проведены у двух групп детей с бронхиальной астмой, имеющих повышенную метеочувствительность, в сравнительном аспекте: основная группа (40 детей) получала нормобарическую гипокситерапию; группа сравнения (40 детей) не получала физиотерапию.

Результаты и их обсуждение

Проведенные метеорологические исследования в городе Москве за период 2020–2022 гг. с ежедневным мониторингом метеорологических параметров позволили определить, что в Московском регионе наиболее часто формируется погода с преобладанием гипоксии.

В результате изучения метеолабильности 107 детей с бронхиальной астмой по данным опросников у 80 (74,8%) из них была выявлена повышенная метеочувствительность. У этих детей проведены клинические наблюдения и специальные исследования с целью изучения погодообусловленных обострений и эффективности применения нормобарической гипокситерапии для их профилактики.

В результате сопоставления данных клинических проявлений бронхиальной астмы с ежедневными медикометеорологическими прогнозами погоды, предоставленными Метеобюро Москвы и Московской области, выявлено, что ухудшение самочувствия чаще всего проявлялось в пасмурную и дождливую погоду при высокой влажности воздуха (84,0%), в условиях гипоксии (80,0%), при понижении температуры (72,0%), сильном ветре (63,0%). Полученные данные, совпадающие с биотропными типами погоды, рассматривались нами как проявление повышенной метеочувствительности и в зависимости от характера жалоб дифференцировались по общепринятой методике (Овчарова В. Ф.).

Под влиянием нормобарической гипокситерапии была выявлена положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы.

В ответ на курсовое воздействие нормобарической гипокситерапии кашель сохранился лишь у 3 детей (9,0%), ночной приступообразный кашель перестал беспокоить всех детей. У детей группы сравнения клиническое улучшение отмечалось в более поздние сроки, кашель сохранился у 25,0% детей.

К середине курса нормобарической гипокситерапии сухие хрипы исчезли у большинства детей (60,0%), сухие свистящие хрипы — у 62,5% детей, к концу лечения хрипы не выслушивались ни у одного ребенка. У детей, не получавших физиотерапию, положительная динамика аускультативной картины была менее выраженной, единичные сухие хрипы — у 3 (30,0%) детей.

Под воздействием комплексного лечения с включением нормобарической гипокситерапии показатели компьютерной флоуметрии у детей, имевших нарушения бронхиальной проходимости, нормализовались. В целом по группе отмечалось статистически значимое повышение значений пиковой скорости выдоха, скоростных показателей на уровне периферических бронхов MOC_{75} ($p < 0,05$), что особенно важно для детей, страдающих бронхиальной астмой. У детей группы сравнения отмечалась лишь тенденция к улучшению показателей.

Одновременно по данным мониторингирования пикфлоуметрии к середине курса выявлено статистически значимое увеличение средних значений пиковой скорости выдоха ($с\ 77,25 \pm 2,34\ \% Д$ до $90,61 \pm 2,458\ \% Д$, $p < 0,05$), положительная динамика сохранялась до конца лечения. У детей, не получавших нормобарическую гипокситерапию, динамика данного показателя была менее выраженной и отмечалась в более поздние сроки.

Результаты психологического тестирования выявили благоприятное влияние нормобарической гипокситерапии на показатели психологического статуса у детей с бронхиальной астмой, характеризующееся уменьшением раздражительности, эмоциональной лабильности, снижением тревожности, нормализацией уровня активности, повышением работоспособности.

Под влиянием курса нормобарической гипокситерапии у большинства детей (80,0%) уменьшались проявления метеозависимости, в частности снизились метеопатические реакции в дни с выраженными условиями погодной гипоксии, изме-

нилась структура тяжести погодообусловленных обострений. Число детей с легкими проявлениями увеличилось в два раза. Уменьшились реакции средней степени тяжести у 61,9% детей, тяжелые реакции сохранялись лишь у одного ребенка. У детей с легкими проявлениями метеопатологии на фоне курса лечения даже в дни с резкими колебаниями метеопараметров положительные сдвиги и улучшение клинической симптоматики сохранялись. В группе сравнения динамика уменьшения повышенной метеочувствительности была менее выраженной.

Отдаленный метеопрофилактический эффект оценивался через 3, 6 и 12 месяцев после курса нормобарической гипокситерапии у 30 детей (15 детей основной группы и 15 детей группы сравнения).

Через 3 месяца метеопрофилактический эффект в основной группе сохранялся у 60,0% детей: реакции средней тяжести с жалобами на снижение работоспособности, сонливость и чувство «нехватки» воздуха выявлены лишь у 3 детей, у большинства детей наблюдались легкие метеопатические реакции в дни с выраженными условиями погодной гипоксии, не отмечалось ухудшения состояния даже в дни с резкими колебаниями метеопараметров; в группе сравнения положительная динамика сохранилась только в 20,0% случаев ($\chi^2=5$, $p<0,05$).

Через 6 месяцев в основной группе положительный эффект метеопрофилактики наблюдался у 40,0% детей. Проявления метеозависимости детей к погодным условиям с резкими междусуточными

отклонениями от нормальных значений в условиях привычного климата стали более выраженными. Через 12 месяцев данный показатель снизился до 26,7%. Увеличилось число детей с реакциями средней тяжести, сопровождающимися ухудшением состояния в дни с выраженными условиями погодной гипоксии. Дети стали больше жаловаться на утомляемость, головные боли, нарушение сна.

Анализ отдаленных результатов свидетельствует о снижении метеопрофилактического эффекта, что обосновывает проведение профилактики метеопатических реакций у детей с бронхиальной астмой 1–2 раза в год с целью коррекции метеобусловленных нарушений.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований выявлены типы, сезонные закономерности в формировании биотропных погодных условий в Московском мегаполисе, что имеет большое значение для детей с бронхиальной астмой, определены факторы риска в развитии погодообусловленных обострений и проявлений повышенной метеочувствительности, а также частота формирования повышенной метеолабильности у таких пациентов. Установлена эффективность нормобарической гипокситерапии как метода профилактики метеопатических реакций у детей с бронхиальной астмой. Отдаленные результаты лечения свидетельствуют о постепенном снижении метеопрофилактического эффекта, что требует повторных курсов метеопрофилактики 1–2 раза в год.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лян НА, Хан МА, Турова ЕА, Иванова ИИ, Петрова МС, Бокова ИА. Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2021; 98 (2): 70–78. [Lyan NA, Khan MA, Turova EA, Ivanova II, Petrova MS, Bokova IA. Medical rehabilitation of children with bronchial asthma. Problems of balneology, physiotherapy, and exercise therapy. 2021; 98 (2): 70–78. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/kurort20219802170>.
2. Григорьев КИ, Поважная ЕЛ. Проблема повышенной метеочувствительности у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63: (3): 84–90. [Grigor'ev KI, Povazhnaya EL. Problema povyshennoj meteochnuvstvitel'nosti u detej i podrostkov. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2018; 63 (3): 84–90. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-84-90>.
3. Иванов АБ, Борукаева ИХ, Абазова ЗХ, Шхагумов КЮ, Моллов АА. Интервальная гипокситерапия в лечении больных бронхиальной астмой с учетом хронотипов. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 2: 125–135. [Ivanov AB, Borukaeva IH, Abazova ZKH, SHkhagumov KYU, Molov AA. Interval'naya gipoksiterapiya v lechenii bol'nyh bronhial'noj astmoj s uchetom hronotipov. Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2021; 2: 125–135. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-2-125-135>.

ФЕНКАРОЛ® – мощное действие против зуда при atopическом дерматите и крапивнице у детей^{1,2,3}

ДЕТСТВО БЕЗ ЗУДА И АЛЛЕРГИИ

Тройное действие против зуда^{3,4}

- ✓ Блокирует гистаминовые рецепторы
- ✓ Активирует фермент диаминооксидазу
- ✓ Блокирует серотониновые рецепторы



От 3 до 7 лет

по 1 таб. 10 мг

2 раза в день



От 7 до 12 лет

по 1 таб. 10 мг

3 раза в день*



Старше 12 лет

по 1 таб. 25 мг

3 раза в день



Узнать больше:

*При необходимости дозу можно увеличить до 15 мг 3 раза в день
ИМП Фенкарол 10,25 мг от 13.03.2018 г.

1. Ильченко С.И. и соавт. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол при atopическом дерматите у детей дошкольного возраста. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Киев. 2014. № 9–10 (78–79). с. 51–54. 2. Зубаренко А.В. и соавт. Лечение аллергодерматозов в педиатрической практике. Материалы IV Юбилейной международной конференции АО «Olainfarm». – Латвия, Рига. – 12 октября 2012. – С. 42–46. 3. Лусс Л.В. и соавт. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: Вопросы и ответы. В помощь практикующему врачу. 2017г. 184с. 4. ИМП Фенкарол 10,25 мг от 13.03.2018 г.

Фенкарол®. МНН: хифенадин. Регистрационный номер: ПН015541/01. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство, H1 – гистаминовых рецепторов блокатор. Код АТХ: R06A. Показания к применению: Поллиноз, острая и хроническая крапивница, ангионевротический отек, аллергический ринит, дерматозы, в том числе экзема, псориаз, atopический дерматит, кожный зуд. Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата; беременность, период лактации; детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы); дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо/галактозная мальабсорбция, так как лекарственное средство содержит сахарозу. С осторожностью: с осторожностью при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Особые указания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Не рекомендуется применять на протяжении всей беременности. При необходимости применения во время беременности следует тщательно взвесить соотношение предполагаемой пользы для матери и риска для плода. При необходимости лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь после еды. Схема дозирования препарата совпадает при всех индикациях к применению. На дозирование хифенадина может оказывать влияние выраженность аллергической реакции, индивидуальная чувствительность пациента, а также выраженность возможных побочных эффектов. Взрослым по 25–50 мг 2–4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения в среднем 10–20 дней. При необходимости курс лечения повторяют. Детям от 3 до 7 лет по 10 мг 2 раза в день; от 7 до 12 лет – по 10–15 мг 2–3 раза в день; старше 12 лет – по одной таблетке 25 мг 2–3 раза в день. Длительность курса 10–15 дней. Побочное действие: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, сонливость, аллергические реакции, головная боль. Передозировка: симптомы: сухость слизистых оболочек, головная боль, рвота, боли в животе и другие диспепсические явления. Лечение симптоматическое. Необходимо промыть желудок, принять активированный уголь, немедленно обратиться к врачу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: обладая слабыми м-холиноблокирующими свойствами, может снижать моторику желудочно-кишечного тракта и увеличивать всасывание медленно абсорбирующихся лекарственных средств (например, антикоагулянты непрямого действия – кумарины). Влияние на способность управлять транспортными средствами: лицам, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций следует предварительно определить (путем краткосрочного назначения), не оказывает ли препарат седативного эффекта. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: без рецепта. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 24.04.2020г. на основании ИМП от 13.03.2018 г.

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.



125212, г. Москва,
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 14, пом. 14013
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

RUFEN0414 09.03.2021



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ
В ПЕДИАТРИИ
ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY
IN PEDIATRICS