

# АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 1 (64), март 2021 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.

## Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

### 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 Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин  
Н.А. Лян

### Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

### Научный консультант Заместитель научного консультанта

Р.Я. Мешкова  
С.С. Масальский

### Редакционная коллегия

Э.Б. Белан – Волгоград	Н.В. Малюжинская – Волгоград
Р.А. Беловолова – Ростов-на-Дону	Т.П. Маркова – Москва
О.В. Борисова – Самара	Д.Ш. Мачарадзе – Москва
Е.А. Бородулина – Самара	Н.Б. Мигачёва – Самара
В.А. Булгакова – Москва	Д.Б. Мунблит – Москва, Лондон
А.В. Жестков – Самара	Д.Ю. Овсянников – Москва
О.В. Зайцева – Москва	А.Н. Пампура – Москва
И.Н. Захарова – Москва	Д.В. Печкуров – Самара
А.В. Караулов – Москва	В.А. Ревякина – Москва
И.В. Кондратенко – Москва	Г.И. Смирнова – Москва
Н.Г. Короткий – Москва	Р.Ф. Хакимова – Казань
И.М. Корсунская – Москва	М.А. Хан – Москва
А.В. Кудрявцева – Москва	А.А. Чебуркин – Москва
Л.В. Лусс – Москва	Э.В. Чурюкина – Ростов-на-Дону
Т.Г. Маланичева – Казань	М.А. Шевцов – Санкт-Петербург, Мюнхен
	М. Шурин – Питтсбург

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.



Ассоциация детских аллергологов  
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: [www.adair.ru](http://www.adair.ru)  
E mail: [adair@adair.ru](mailto:adair@adair.ru)

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. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.03.2021 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

# ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 64 • Number 1 • March 2021

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).

## Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

### 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 Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*  
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

### Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

### Scientific Consultant Deputy Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*  
Masalskiy Sergey S., *Moscow, Russia*

### Editorial Board

Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i>	Macharadze Dali, <i>Moscow, Russia</i>
Belovolova Rozaliya A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i>
Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i>	Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i>
Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i>	Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>
Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i>
Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i>	Munblit Daniil B., <i>Moscow, London</i>
Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i>
Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i>	Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i>
Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i>	Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i>
Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i>	Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i>
Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i>	Shevtsov Maxim A., <i>St. Petersburg, Munich</i>
Korotky Nikolay G., <i>Moscow, Russia</i>	Shurin Michael, <i>Pittsburgh, USA</i>
Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i>	Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i>
Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>
Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i>
	Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

## ОБЗОР

ТРИПТАЗА У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ АЛЛЕРГОЛОГА <i>Д.Ш. Мачарадзе</i> .....	4
--	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКТИВНОСТИ БАЗОФИЛОВ И СИНТЕЗА СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ Е ПОД ВЛИЯНИЕМ АЛЛЕРГЕН-ИММУНОТЕРАПИИ <i>Л.Ю. Барычева, Л.В. Душина, Ю.Н. Медведев</i> .....	15
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ С IgE И АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ФЕНОТИПЫ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ <i>Р.А. Беловолова, Г.М. Летифов, Л.В. Маврина, Е.В. Беловолова, А.П. Титов, Э.В. Чурюкина, Л.Ф. Овсянникова</i> .....	24
ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЕ И ПОЛИПОЗНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СИНОНАЗАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ <i>Н.И. Ерусланкин, А.А. Вагина, С.В. Красильникова, А.А. Храмов, В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Т.И. Елисеева</i> .....	35
АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХООБСТРУКЦИИ <i>А.Г. Чувирова, М.Н. Ярцев</i> .....	44

# Contents

## REVIEW

TRYPTASE IN CHILDREN IN THE PRACTICE OF AN ALLERGIST <i>D.Sh. Macharadze</i> .....	4
---	---

## ORIGINAL ARTICLE

CHANGES IN BASOPHIL REACTIVITY AND SYNTHESIS OF SPECIFIC IMMUNOGLOBULINS E INFLUENCED BY ALLERGEN-IMMUNOTHERAPY <i>L.Yu. Barycheva, L.V. Dushina, Yu.N. Medvedenko</i> .....	15
IMMUNOLOGICAL, MEDIATED WITH IGE AND ASSOCIATED WITH HERPESVIRUS INFECTION, PHENOTYPES OF NEPHROTIC SYNDROME AMONG CHILDREN <i>R.A. Belovolova, G.M. Letifov, L.V. Mavrina, E.V. Belovolova, A.P. Titov, E.V. Churyukina, L.F. Ovsyannikova</i> .....	24
HYPERTROPHIC AND POLYPOSE CHANGES IN THE SYNONASAL MUCOSA IN CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS <i>N.I. Eruslankin, A.A. Vagina, S.V. Krasilnikova, A.A. Khramov, V.A. Bulgakov, I.I. Balabolkin, T.I. Eliseeva</i> .....	35
ANTILEUKOTRIENE DRUGS IN COMPLEX TREATMENT OF RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES FOR PREVENTION OF LOWER RESPIRATORY AIRWAYS OBSTRUCTION <i>A.G. Chuvirova, M.N. Yartsev</i> .....	44

## Триптаза у детей в практике аллерголога

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

В норме уровень триптазы в сыворотке крови составляет 0–11,4 нг/мл. Гипертриптаземия имеет место при анафилаксии, системном мастоцитозе, а также кожном мастоцитозе у детей. В последнее время все чаще диагностируют синдромы активации тучных клеток. В статье рассмотрены основные причины повышения концентрации триптазы у детей. Аллергологи должны правильно интерпретировать ее причины.

**Ключевые слова:** триптаза, диагностика, анафилаксия, системный мастоцитоз.

**Для цитирования:** Мачарадзе Д.Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 1 (64): 4-14. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.

## Tryptase in children in the practice of an allergist

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-4-14

D.Sh. Macharadze

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

The normal serum tryptase level is 0–11.4 ng/ml. Hypertryptasemia occurs with anaphylaxis, systemic mastocytosis, and cutaneous mastocytosis in children. Recently, mast cell activation syndromes are increasingly being diagnosed. The article discusses the main reasons for the increase in the concentration of tryptase in children. Allergists must correctly interpret its causes.

**Key words:** tryptase, diagnosis, anaphylaxis, mastocytosis.

**For citation:** Macharadze DSh. Tryptase in children in the practice of an allergist. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 1 (64): 4-14. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-4-14>.

Триптазу продуцируют и хранят в своих секреторных гранулах главным образом тучные клетки (ТК), которые имеют на своей поверхности высокоаффинный рецептор для IgE — FcεR1. Это делает ТК ключевыми эффекторными клетками аллергических реакций. После связывания аллергена с IgE почти мгновенно происходит дегрануляция ТК с последующим высвобождением как вновь генерируемых медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриены, простагландины, хемокины и т.п.), так и после *de novo* синтеза (INF-α, IL-4) [1–4].

Дегрануляция ТК может происходить в результате других физиологических и патологических стимулов (физические факторы, например тепло; химические вещества: токсины, яд перепончатокрылых, лекарства, красители и т.п.; активация комплемента или вещества Р), что также приводит к выбросу триптазы в кровотоки.

Независимо от причины, в результате дегрануляции ТК уже через 5 минут после появления первых симптомов наблюдается быстрое увеличение уровня гистамина в сыворотке крови, тогда как триптазу можно обнаружить только спустя 15–20 минут.

### Для корреспонденции:

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Российского университета дружбы народов, Россия

ORCID ID: 0000-0001-5999-7085

Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

E-mail: dalim\_a@mail.ru

### For correspondence:

Dali Sh. Macharadze, MD, Professor of the Department of Nursing of Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

ORCID ID: 0000-0001-5999-7085

Address: Miklukho-Maclay st., 6, 117198, Moscow, Russia

E-mail: dalim\_a@mail.ru

Другие источники триптазы — базофилы, которые содержат ее в 100–500 раз меньше, чем ТК, что не влияет на уровень триптазы, обнаруживаемой в сыворотке крови [5]. Однако при неопластических заболеваниях крови незрелые базофилы могут продуцировать и высвобождать ее в большем количестве.

ТК человека секретируют и хранят преимущественно трипсиноподобные сериновые протеазы —  $\alpha$ - и  $\beta$ -триптазы. Из этих форм фермента преобладающей является  $\beta$ -триптаза, которая состоит из четырех субъединиц, соединенных нековалентными связями и стабилизированных протеогликанами. Существует две изоформы  $\alpha$ -триптазы ( $\alpha$  I и  $\alpha$  II) и три изоформы  $\beta$ -триптазы ( $\beta$  I,  $\beta$  II и  $\beta$  III) с высокой структурной идентичностью (около 90%). В то время как  $\gamma$ -субъединица остается связанной с мембраной секреторной гранулы,  $\alpha$ - и  $\beta$ -мономеры непрерывно высвобождаются в циркуляцию без специфического стимула и составляют часть триптазы, присутствующей в сыворотке крови [1–4]. При этом зрелая  $\beta$ -триптаза выделяется секреторными гранулами в виде тетрамера, состоящего в основном из изоформы  $\beta$  II, которая остается в гранулах ТК ферментативно стабильной благодаря гепарину.

У триптазы есть еще две дополнительные субъединицы —  $\delta$  и  $\epsilon$ :  $\delta$ -триптаза, вероятно, псевдоген;  $\epsilon$ -триптаза — трансмембранная протеаза, которая по аминокислотной последовательности, биохимическим свойствам и иммунореактивности существенно отличается от  $\alpha/\beta$ -триптазы [1].

Вначале различные формы триптазы экспрессируются в виде претрипраз, затем они быстро превращаются в протриптазы и далее в тетрамерные зрелые формы, которые хранятся в секреторных гранулах, ожидая высвобождения при дегрануляции ТК [5]. Для превращения в зрелую триптазу еще требуются катепсины В,

L или C. Кроме того,  $\beta$ -триптаза после протеолиза остается стабильной с помощью гепарина. Дефицит гепараназы приводит к увеличению запасов триптазы в ТК за счет образования более крупных цепей гепарина [4]. Напротив, дефекты синтеза гепарина способствует уменьшению накопления активной формы триптазы [4].

На содержание триптазы влияют также генетические факторы (количество и тип функциональных аллелей) или активация ТК по другим причинам.

Таким образом, активацию ТК и уровень триптазы определяют генетические, экзогенные и клеточные факторы.

### ГЕНЫ ТРИПТАЗЫ

Гены, кодирующие триптазу, содержат пять локусов и расположены на хромосоме 16p13.3 (рис. 1) [2]. Ген TPSAB1 кодирует либо  $\alpha$ -, либо  $\beta$ -триптазу, второй ген — TPSB2 кодирует  $\beta$ -триптазу II и III, ген TPSG1 —  $\gamma$ - и  $\delta$ -триптазу, а ген TPSD1, кодирующий дельта-триптазу, у приматов неактивен.

**Рис. 1.** Производство триптазы. Базальный уровень триптазы обусловлен непрерывным выбросом  $\alpha$ - и  $\beta$ -мономерных субъединиц в кровоток. Тетрамерная зрелая триптаза, стабилизированная протеогликанами (главным образом, гепарином), используется только после активации ТК [2].



Ген, кодирующий  $\alpha$ -триптазу, часто подвержен мутациям, которые могут привести к изменениям в каталитических сайтах или транскрипции, а иногда и полной ее делеции [3–6]. Также важное значение имеют полиморфизм генов, кодирующих  $\alpha$ - и  $\beta$ -триптазу, и число функциональных аллелей триптазы у индивидуума [7]. Так, до 57% людей из общей популяции имеет делецию в гене  $\alpha$ -триптазы [4], что является причиной широкой вариабельности исходных концентраций триптазы и создает трудности при диагностике системного мастоцитоза (СМ).

Очень важная особенность — активация процесса мутации гена D816V, кодирующего рецептор тирозинкиназы (c-kit) фактора стволовых клеток на ТК, что приводит к их неконтролируемой гиперпродукции. Клональная пролиферация ТК и усиление экспрессии c-kit играют ключевую роль в патогенезе СМ [5, 6]. Однако аллель-специфическая мутация D116V KIT в периферической крови может не определяться (возможно, из-за низкой мутации KIT или другой мутации GOF KIT), и в таких случаях больному назначают исследование костного мозга.

У детей редко наблюдаются подобные генные мутации, за исключением аутосомно-доминантного типа наследования, называемого семейной гипертриптаземией или наследственной  $\alpha$ -триптаземией.

Несмотря на неспецифичность, определение сывороточной триптазы остается надежным биомаркером и одним из важных тестов в диагностике анафилаксии и других причин гипертриптаземии [1–4].

### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ТРИПТАЗЫ

Общее показание для назначения данного анализа — клиническое состояние пациента, связанное с анафилаксией и системной активацией ТК (особенно, при наличии у больного выраженной артериальной гипотензии), а также другие причины (табл. 1) [1–9].

Наконец, в судебной медицине посмертный уровень триптазы (особенно когда он превышает 30,4 нг/мл) считается диагностическим индикатором летальности, наступившей из-за анафилаксии [3, 4]. Для этого патологоанатомическое исследование на триптазу следует проводить между 1 и 24 часом после наступления летального исхода.

### ЛАБОРАТОРНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИПТАЗЫ

Триптазу измеряют с помощью простого теста на автоматизированной платформе — Immuno CAP-Триптаза (Thermo-Fisher/Phadia Laborato-

**Табл. 1.** Основные показания для определения триптазы

Подтверждение/исключение СМ (входит в диагностические критерии СМ);
Наблюдение за развитием мастоцитоза;
Больные, имеющие в анамнезе:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• идиопатическую анафилаксию или анафилаксию, вызванную лекарствами / пищевым продуктом / укусом насекомых</li> <li>• тяжелую анафилаксию после укуса перепончатокрылых насекомых, особенно если она протекает с артериальной гипотензией без крапивницы</li> <li>• отрицательные результаты специфических IgE антител к яду насекомых</li> <li>• инсектную аллергию, когда планируют проведение аллерген-специфической иммунотерапии ядом перепончатокрылых (в РФ такой вид лечения не доступен)</li> <li>• подозрение на синдром активации ТК</li> <li>• наследственную альфа-триптаземию</li> <li>• патологические переломы</li> <li>• пигментную крапивницу</li> <li>• необъяснимые приливы</li> <li>• расстройства пищеварения (диарея, абдоминальные боли, синдром мальабсорбции)</li> <li>• рецидивирующую тяжелую ортостатическую гипотензию</li> </ul>
Полисенситизированные пациенты, перенесшие тяжелую реакцию в анамнезе.
Мониторинг и прогноз течения заболевания у онкогематологических больных, в том числе во время химиотерапии.

ry Systems, Uppsala, Sweden), которым  $\alpha$ - и  $\beta$ -триптазы определяются как общая триптаза.

Триптазу измеряют в сыворотке или в плазме крови, которые можно хранить при комнатной температуре в течение двух дней (48 час.); при 2–8 °С — до 1 недели, либо при –20 °С. Образцы крови можно отправлять в лабораторию замороженными или на льду (следует избегать повторного замораживания и оттаивания). Для определения базального уровня триптазы достаточно 40 мкл (EDTA или гепарин) венозной или капиллярной крови. Не доказано влияния гетерофильных антител, гепарина, ревматоидного фактора, гемолизированной, хилезной крови на результаты анализа.

Помимо крови, триптазу можно измерить в других биологических жидкостях (назальном и слезном секретах, бронхо-альвеолярного лаважа), однако эти методы не нашли широкого применения в клинической практике.

Оптимальное время для взятия исходного образца крови — либо до события, либо не менее 24 час. после купирования/устранения всех признаков и симптомов у больного.

При тяжелых системных реакциях зрелая  $\beta$ -триптаза высвобождается в течение нескольких минут, достигая максимума через 30–90 мин. после начала реакции [1, 2]. Затем уровень триптазы снижается с периодом полураспада около 2 час., возвращаясь к исходному уровню через 8–12 час. Этот тест имеет высокую специфичность (>90%), однако ее чувствительность варьируется в зависимости от времени взятия крови, степени тяжести клинических проявлений у пациента (в первую очередь коррелируя с его артериальной гипотензией во время таких реакций) и триггера.

Важно подчеркнуть: сравнение уровня базальной триптазы, измеренного в бессимптомном интервале, с уровнем триптазы во время тяжелой реакции, может подтвердить наличие у больного синдрома активации ТК [2, 5, 6].

Однако, если у больного после тяжелой аллергической реакции и анафилаксии постоянно определяются повышенные значения триптазы, врач должен провести дифференциальную диагностику для поиска у взрослых СМ или других причин триптаземии [5, 6].

Таким образом, поскольку триптаза вырабатывается ТК и их дегрануляция приводит к ее высвобождению, гипертриптаземия может свидетельствовать об увеличении количества самих ТК или их активации, что чаще всего имеет место при СМ и синдромах активации ТК.

### НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ТРИПТАЗЫ

Согласно производителю ImmunoCAP-Триптаза, среднее значение триптазы в сыворотке крови 126 здоровых взрослых доноров составило 3,8 нг/мл, из которых 95% имели значения <11,4 нг/мл\* (референсные значения 0–≤15 нг/мл).

У более чем 99% здоровых людей концентрация триптазы в сыворотке крови составляет от 10 до 15 мкг/л или меньше (в среднем примерно 5 мкг/л) (табл. 2) [2–4].

**Табл. 2.** Содержание триптазы в сыворотке крови детей

Возраст	Средний уровень триптазы (нг/мл)
Взрослые	Референсные значения 0–13,5 (3,8–≤15)
1–3 мес.	6,1
6 мес. — 18 лет	3,5

У некоторых взрослых людей (особенно после 65 лет) она превышает 20 и даже 25 нг/мл [10, 11].

Интересно отметить, что у каждого человека базальный уровень триптазы остается практически стабильным в течение долгого времени, а случаи абсолютного дефицита триптазы не описаны. Этот показатель коррелирует с количеством ТК, на которое частично могут влиять генетические вариации [1–7]. Так, у 6% общей популяции пациентов может быть гипертриптаземия [3, 4].

С возрастом триптаза имеет тенденцию повышаться (даже после учета сопутствующих заболеваний), и обычно она выше у мужчин, чем у женщин: в целом это незначительные изменения (≤0,5 нг/мл), зависящие от генотипа триптазы, пола или индекса массы тела человека [1, 5, 7].

### ПРИЧИНЫ ГИПЕРТРИПТАЗЕМИИ

Прежде всего, обнаружение повышенного уровня триптазы может помочь врачу подтвер-

\* <https://www.thermofisher.com/phadia/wo/en/our-solutions/immunocap-allergy-solutions/tryptase-anaphalaxis-mastocytosis.html>

дить анафилаксию у больного, хотя ее нормальное значение не исключает этот диагноз [2, 5, 7].

Гипертриптаземия указывает на увеличение риска возникновения других клинических ситуаций: в частности, аллергических реакций на лекарства, включая радиоcontrastные средства, укусы насекомых и т.п., а также на возможное наличие у пациента синдрома активации ТК.

Кроме того, гипертриптаземия — один из диагностических критериев СМ. В то же время повышенный уровень базальной триптазы может быть обнаружен даже у здоровых людей, пациентов с бессимптомным СМ, миелоидным лейкозом и семейной гипертриптаземией [7–11].

Триптаза не способна различать нормальные и неопластические ТК, поэтому реактивные состояния (такие, как аллергические заболевания, хроническая крапивница, хронические воспалительные заболевания, гельминтозные инфекции) или наследственная альфа-триптаземия также могут быть причиной повышения ее содержания в сыворотке крови [2, 5, 7, 11].

Поскольку небольшое количество триптазы продуцируется незрелыми лейкоцитами базофилами и миелоцитами, соответственно, ее содержание может быть повышено при хроническом эозинофильном лейкозе и миелоидных новообразованиях немастоцитарной этиологии [7].

Несмотря на важную роль ТК в развитии аллергических заболеваний, обычно у таких больных уровень триптазы нормальный. Так, при тяжелой бронхиальной астме ее уровень достоверно выше (4,2–4,7 нг/мл), по сравнению со здоровыми и больными с легкой формой заболевания (2,5–3,1 нг/мл) [5]. Сывороточная триптаза была выше у умерших от бронхиальной астмы (58–120 нг/мл) по сравнению с теми, кто умер от других причин [3].

Триптаза оказалась бесполезным биомаркером при атопическом дерматите [3, 4]. Также только у 3% больных с хронической крапивницей обнаружено изменение в ее уровне, что никак не влияло на эффективность лечения [4].

У пациентов с ожирением и женщин с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов отмечалась тенденция к увеличению триптазы в крови [4].

В табл. 3 перечислены те состояния, для которых наиболее характерна гипертриптаземия [5–9].

**Табл. 3.** Возможные причины гипертриптаземии у детей

- Анафилаксия
- Наследственная  $\alpha$ -триптаземия
- Синдромы активации ТК
- Хроническая почечная недостаточность
- Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания
- Паразитарная инвазия
- Сердечно-сосудистая патология
- СМ
- Онкогематологические заболевания
- Погрешности при проведении анализа

Как при любом лабораторном исследовании, причиной триптаземии могут быть интерферирующие (мешающие определению) факторы: главным образом, это — время, в которое была собрана кровь. Так, в клинической практике аллерголога почти всегда встречаются случаи, когда у больных, перенесших анафилаксию, отсутствуют данные о базальном уровне триптазы — тем самым врачи могут пропустить ее повышение.

Определение уровня триптазы ретроспективно не всегда позволяет аллергологу распознать также синдромы активации ТК.

Таким образом, чтобы правильно интерпретировать значения сывороточной триптазы, необходимо уточнить, как меняется ее уровень в зависимости от триггера или же она остается постоянно повышенной.

### ПОДТВЕРЖДЕНИЕ АКТИВАЦИИ ТК

Immuno CAP-Триптаза измеряет общий уровень триптазы, выделенной ТК в циркуляторном русле, а также ее кратковременное повышение, в частности после анафилактической реакции.

Временное увеличение концентрации триптазы в сыворотке крови, которое отмечается обычно от 15 мин. до 3 час. после тяжелой реакции, считается маркером активации ТК. Фактически ее относительное увеличение от исходного уровня независимо от абсолютного пикового значения у отдельного пациента свидетельствует о реакции, связанной с активацией ТК.

Эксперты рекомендуют использовать уравнение, согласно которому временное повышение уровня триптазы подтверждается, если ее концентрация увеличивается по крайней мере на



20% выше исходного уровня + 2 нг/мл в течение 4 час. после аллергической реакции [5]. Другими словами:

**пиковая Триптаза > (1,2×базальный уровень  
Триптазы) + 2 нг/л**

Такой алгоритм — действенный инструмент для диагностики периоперационных реакций гиперчувствительности.

Однако при диагностике данного состояния необходимо учитывать ряд особенностей (табл. 4) [17].

### ТРИПТАЗА ПРИ АНАФИЛАКСИИ

Анафилаксия возникает вследствие массивного быстрого выброса медиаторов из ТК и базофилов. При этом триптаза, которая выделяется после дегрануляции ТК, остается активной в течение нескольких часов (в отличие от гистамина, который быстро разлагается).

Во время анафилаксии уровень триптазы в сыворотке достигает пика через 60–90 мин. после начала реакции и, как правило, начинает снижаться через 120 мин. и возвращается к нормальным уровням через 24–48 час. Следовательно, для диагностики анафилаксии образцы крови

**Табл. 4.** Алгоритм интерпретации результатов измерения триптазы

1. Ни базальный, ни пиковый уровни триптазы сами по себе не обладают достаточной чувствительностью для оценки активации ТК, независимо от того, повышены они или в норме.
2. Чувствительность теста увеличивается со степенью тяжести пациента клинически, в первую очередь коррелируя с артериальной гипотензией.
3. Оптимальное время для взятия пробы крови при анафилаксии, вызванной укусом перепончатокрылых насекомых, составляет 30–120 мин. после появления симптомов; позже чувствительность теста уменьшается.
5. Этот тест имеет высокую специфичность (>90%), тогда как чувствительность варьируется в зависимости от времени взятия крови, степени тяжести клинических проявлений у пациента и причины (триггера).
4. Оптимальное время для сбора исходного образца крови — либо до события, либо не позже 24 час. после разрешения/устранения всех признаков и симптомов.

**Первый образец крови** (пиковый уровень триптазы) следует брать как можно скорее после реакции (в течение 15 мин. — 3 час.).

**Второй образец крови** (базальный уровень триптазы) — после полного разрешения всех клинических симптомов (в течение 24–48 час. или позже).

**Активация ТК** подтверждается, когда:

пиковый уровень триптазы  $\geq 20\%$  от индивидуального базального уровня триптазы + 2 нг/мл.

Таким образом, при анафилаксии врач оценивает активацию ТК, учитывая показатели триптазы до и после реакции, а при постоянной триптаземии необходимо исключить у больного клональные расстройства ТК или синдром моноклональной активации ТК. Для этого через 4–6 нед. после эпизода анафилаксии необходимо вновь проверить концентрацию триптазы в сыворотке крови пациента. Сохранение высокого уровня триптазы (20 мкг/л) оправдывает поиск клональной патологии ТК, а в пределах от 11,4 до 20 мкг/л исследование костного мозга обсуждается в каждом конкретном случае, за исключением случаев реакции на яд перепончатокрылых, когда исследование должно быть систематическим [2, 5, 6].

следует собирать в течение 1–2 час. после реакции и через 24 часа, чтобы обнаружить это снижение. Увеличение  $>11,4$  нг/мл указывает на острую активацию ТК/базофилов [3, 7].

Однако анализ ImmunoCAP-Триптаза не позволяет определить различия между IgE- и не-IgE-опосредованными реакциями. Кроме того, около трети больных с анафилаксией имеют нормальный уровень триптазы [3].

С другой стороны, уровень триптазы в сыворотке крови положительно коррелирует со степенью тяжести анафилаксии, достигая максимума через 1–2 часа, и имеет тенденцию быть выше при анафилаксии, вызванной ядом насекомых и лекарствами, чем при пищевой анафилаксии [6–8].

### **Лекарственно-индуцированная анафилаксия**

Часто самые высокие уровни триптазы обнаруживают у больных при анафилаксии, индуцированной наркотическими средствами и анестетиками (в частности, миорелаксантами), особенно при их внутривенном введении [3, 5, 7].

Особое внимание следует уделять тем пациентам, у которых во время общей анестезии наблюдалось падение артериального давления [3].

Однако подобные случаи необходимо дифференцировать от не-IgE-опосредованной анафилаксии, вызванной изолированным высвобождением гистамина из-за быстрого введения анестезирующих препаратов (главным образом, производных морфина).

### **Пищевая анафилаксия**

Анафилаксия на пищу развивается медленнее, а дегрануляция ТК часто ограничивается слизистой оболочкой кишечника. Кроме того, могут быть задействованы другие патогенетические механизмы: в частности, высвобождение медиаторов из гранулоцитов или активация факторов комплемента (C3a и C5a) и кининов.

Обычно уровни триптазы при пищевой анафилаксии ниже, чем при анафилаксии, вызванной лекарственными средствами [3]. Повышение уровня триптазы, определяемое как значения не менее 2 нг/мл + 1,2 × уровень триптазы после реакции, используется в качестве маркера анафилаксии [5].

Данное уравнение может быть особенно полезным при пищевой анафилаксии, когда исходные значения триптазы часто не очень высоки.

Mulé P. et al. описали клинический случай анафилаксии на козье молоко у 4-летнего мальчика, толерантного к продуктам из коровьего молока: через несколько минут после приема печенья с сыром фета (состоящим из смеси козьего и овечьего молока), у него появились сонливость, ангионевротический отек, желудочно-кишечные (спазмы в животе, многократная рвота) и респираторные симптомы (кашель, хрипы и заложенность носа) [12]. Уровень триптазы, измеренный через 1 час после появления первых симптомов и через 1 месяц после аллергической реакции, составил 14,6 нг/л и 5,1 нг/л, соответственно (норма: 0,0–13,5 нг/л), что подтверждает диагноз пищевой анафилаксии.

Результаты кожных прик-тестов, проведенные через 1 месяц после реакции, были высоко положительными для козьего/овечьего молока, но отрицательными для коровьего молока (хотя анафилаксия в анамнезе на какой-либо продукт является противопоказанием для постановки кожных проб этим пищевым аллергеном).

Необходимо отдельно рассмотреть роль триптазы при инсектной аллергии.

### **Анафилаксия, вызванная укусом перепончатокрылых насекомых**

Аллергия на яд перепончатокрылых насекомых является причиной 7–59% случаев анафилаксии, причем риск ее развития наиболее высок у больных с уровнем триптазы >7,5 нг/мл [9].

До 75% пациентов с тяжелой формой инсектной аллергии подвержены риску дальнейших тяжелых реакций при повторном ужалении перепончатокрылых насекомых, а 7% таких взрослых пациентов страдают клональной болезнью ТК. Анафилактические реакции в подобных случаях характеризуются отсутствием ангионевротического отека и эритемы кожи, но преобладанием сердечно-сосудистых симптомов, включая гипотензию, которая может привести к потере сознания [7, 9].

У всех больных с аллергией на яд перепончатокрылых насекомых следует исключить СМ, поскольку существует связь между этими заболеваниями по нескольким причинам:

1. Распространенность аллергии на яд перепончатокрылых насекомых у пациентов с СМ выше (20–30%), чем в общей популяции (0,3–8,9% среди взрослого населения Европы).
2. Укус перепончатокрылых является наиболее частым триггером анафилаксии у взрослых пациентов с СМ (22–60% случаев), в отличие от детей с мастоцитозом.
3. У пациентов с инсектной аллергией на яд перепончатокрылых выше распространенность клональных расстройств ТК (1–7,9%), чем в общей популяции (1–1,3 случая на 10 000) [8, 9].

До 10% пациентов с СМ имеют побочные реакции, вызванные аспирином (на другие НПВП частота нежелательных реакций встречается реже).

Аллергические/анафилактические симптомы после укуса перепончатокрылых чаще присут-

ствуют у пациентов, главным образом, мужского пола с вялотекущим вариантом СМ без кожных поражений.

Одним из важных объяснений некоторых не-IgE-опосредованных реакций являются клональные расстройства ТК или синдром моноклональной активации ТК, характерной особенностью которого являются отсутствие количества реактивных ТК и повышения их пролиферации на фоне недостаточных критериев диагностики СМ [7–9].

### НАРУШЕНИЯ АКТИВАЦИИ ТК

Расстройства, которые связаны с активацией ТК, классифицируют на 3 группы: первичные (клональные расстройства ТК — в виде СМ), вторичные (неклональные расстройства — например, хроническая аутоиммунная крапивница) и идиопатические (табл. 5) [2].

Клональность ТК доказывает выявление аберрантной популяции ТК, экспрессирующих CD2/CD25, при биопсии костного мозга и/или мутации D816V в KIT-гене рецептора тирозинкиназы.

Синдром активации ТК — недавно признанная нозология, которая охватывает вышеупомянутые группы заболеваний, определяемых следующими тремя диагностическими критериями:

- 1) типичные повторяющиеся и часто тяжелые клинические признаки и/или симптомы активации ТК;
- 2) документированный положительный клинический ответ у таких больных на препараты, ингибирующие активацию самих ТК или их эффекторных молекул (по крайней мере, это — комбинация орального кромолина, антигистаминных препаратов H1 и H2 типа, антилейкотриеновых препаратов, аспирина или других ингибиторов циклооксигеназы, а также омализумаба), которых им назначают поэтапно;
- 3) повышение уровня медиаторов ТК, в частности триптазы (или других), у таких пациентов (в крови, моче) [5].

Диагноз синдрома активации ТК высоковероятен, когда симптомы затрагивают как минимум два органа из сердечно-сосудистой, дыхательной, кожной и желудочно-кишечной систем. Тесно связаны с клональным расстройством ТК изолированные сердечно-сосудистые симптомы (например, головокружение или потеря сознания), которые появляются после укуса перепончатокрылых насекомых, чаще у лиц мужского пола.

Для диагностики синдрома активации ТК необходим такой критерий, как повышение уровня триптазы более чем на  $20\% \pm 2$  нг/мл от исходного уровня [5]. Это увеличение следует опреде-

Табл. 5. Классификация синдромов активации ТК [2]

Генетически	Типы синдрома активации ТК	Заболевания	Ключевые диагностические признаки
Клональные ТК	Первичный	СМ	Главные критерии СМ по ВОЗ и $\geq 1$ малого критерия или $\geq 3$ малых критериев без главного критерия
		Синдром активации моноклональных ТК	Только 1 или 2 малых критерия СМ по ВОЗ
		СМ	Инфильтрация кожи ТК при отсутствии критериев СМ
Неклональные ТК	Вторичный	Аллергия, рак, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания	Установленные диагнозы заболеваний или состояния, способные вызывать синдром активации ТК — диагностируют при отсутствии клональных ТК
	Идиопатический	Хроническая спонтанная крапивница, идиопатическая анафилаксия, идиопатический ангионевротический отек, идиопатический синдром активации ТК	Не обнаружены ни первичные, ни вторичные причины активации ТК

Табл. 6. Сравнение мастоцитоза у детей и взрослых [13]

Категория болезни	Мастоцитоз у детей Мастоцитоз кожи	Мастоцитоз у взрослых Системный мастоцитоз
Мутация KIT D816V	20–30%	>90%
Повреждение кожи	Всегда присутствует	Присутствует примерно в 2/3 случаев
Типичный уровень триптазы (нг/мл)	<11,4 (нормальный)	>20, но может быть нормальным
Типичное течение болезни	Разрешение в 3/4 случаев в пубертатном возрасте	Хроническое течение
Внекожные проявления	Редко, но гастроинтестинальные симптомы могут встречаться	Частые внекожные проявления, в том числе остеопороз
Риск анафилаксии	Низкий (1–9%)	Высокий (35–50%)
Прогрессирующее/агрессивное течение заболевания	Чрезвычайно редко	У 5–10% пациентов

лить через 1–4 часа после события, а базовые уровни триптазы — по крайней мере через 24–48 час., независимо от каких-либо признаков или симптомов.

В случаях нормального значения триптазы пациенты с тяжелой анафилаксией (без крапивницы или ангионевротического отека) после укуса перепончатокрылых могут иметь клональное расстройство ТК (так называемый мастоцитоз костного мозга, субвариант СМ). При отсутствии системного поражения это может быть связано с локальным высвобождением триптазы из ТК кожи. В таких случаях важно контролировать ее содержание в динамике: если уровень триптазы снижается в период полового созревания, нет необходимости проводить биопсию костного мозга. Биопсия костного мозга необходима для точной диагностики СМ, что позволит также обнаружить ассоциированный синдром клональной активации ТК или мутацию GOF KIT и подобрать таргетную терапию.

При подозрении на СМ либо повышенном базальном уровне триптазы дополнительные образцы крови повторно собирают у больного в течении 1–2 нед.

### МАСТОЦИТОЗ У ДЕТЕЙ

При этом заболевании, которое обычно начинается в течение первых двух лет жизни ребенка, чаще всего поражается только кожа (кожный мастоцитоз), в биопсии костного мозга отсутствуют ТК и нет других диагностических критериев СМ. При этом сыпь полиморфная, разных размеров и формы. По своей клинической картине кожный мастоцитоз классифицируют как

мастоцитому (20% случаев), макуло-папулезный кожный мастоцитоз (прежнее название — пигментная крапивница; встречается в 75% случаев) и диффузный кожный мастоцитоз (5%).

Зуд кожи, флашинг и даже буллезные реакции наиболее выражены в первые 3–4 года после начала заболевания. Примерно у 2/3 взрослых и всех детей наблюдаются типичные поражения кожи, традиционно называемые пигментной крапивницей (или макуло-папулезный кожный мастоцитоз), характеризующиеся красно-коричневыми пятнами или слегка приподнятыми папулами различных размеров, могут образоваться также бляшки и волдыри.

Важной клинической особенностью мастоцитоза кожи у детей является положительный признак Дарье, который лучше всего выявляют путем механического раздражения (например, шпателем) пораженного очага кожи около 5 раз. В результате через несколько минут развивается реакция в виде отежной эритемы кожи, усиления зуда и даже появления пузырей.

Признак Дарье отличается от дермографизма тем, что локальное раздражение кожи не влияет на окружающую неповрежденную кожу и является специфическим диагностическим признаком именно мастоцитоза.

Прием НПВП, опиатов, миорелаксантов, укусы насекомых и физические факторы (например, изменения температуры во время купания или плавания) у таких больных в редких случаях могут провоцировать артериальную гипотензию.

У детей заболевание, как правило, ограничивается кожей и симптомы часто бывают слабо выраженными, тогда как мастоцитоз у взрослых

почти всегда носит системный характер, сопровождается потенциально тяжелыми симптомами и повышенным риском развития анафилаксии, остеопороза и других осложнений. Ниже приведены отличительные особенности течения мастоцитоза у детей и взрослых (табл. 6) [13].

Уровень триптазы сильно повышен чаще у больных с диффузным кожным мастоцитозом (>280 нг/мл).

### СЕМЕЙНАЯ $\alpha$ -ГИПЕРТРИПТАЗЕМИЯ

Наследственная  $\alpha$ -триптаземия является генетическим заболеванием, которое возникает в результате увеличения числа копий TPSAB1, кодирующего  $\alpha$ -триптазу, и характеризуется повышением базального уровня триптазы (>8 нг/мл) с переменными выраженными клиническими симптомами, затрагивающими желудочно-кишечный тракт, соединительную ткань и неврологические системы.

Частота аллеля гена  $\alpha$ -триптазы варьирует у разных людей: 29% (до 45% среди белых европейцев) не экспрессируют гены  $\alpha$ -триптазы, а 5% имеют аллельные дубликации гена TPSAB1, унаследованные по аутосомно-доминантному типу [7]. Трипликации и даже квинтпликации гена встречаются реже, что связано с более высокой концентрацией триптазы в сыворотке крови и тяжелым течением заболевания.

Взрослые и дети с репликацией гена TPSAB1 имеют сывороточный уровень триптазы  $\geq 8,0$  нг/мл и клинические признаки синдрома активации ТК (флешинг, ангионевротический отек, боль в животе, диарея, пищевая непереносимость, гипермобильность суставов, системная реакция на яд перепончатокрылых, эпизоды гипотензии).

У некоторых больных из-за вариаций числа копий  $\alpha$ -триптазы встречается вибрационная крапивница. Другой вид вибрационной крапивницы (также аутосомно-доминантный) связан с усилением функциональной мутации в адгезивном G-белковом рецепторе E2. При холодовой крапивнице вызванную холодом зудящую/жгучую сыпь связывают с активацией ТК у больных с аутосомно-доминантным ауто-воспалительным синдромом и IL1-зависимой лихорадкой [5, 7].

### ВТОРИЧНЫЕ НАРУШЕНИЯ ТК

*(исключая немедленную IgE-опосредованную гиперчувствительность)*

Вторичная дисфункция ТК — часто плохо распознаваемое хроническое воспалительное заболевание [2]. Некоторые из этих вторичных нарушений ТК в будущем могут быть признаны в качестве первичных нарушений ТК, например  $\alpha$ -триптаземии и ADGRE2-ассоциированной вибрационной крапивницы. Также появляется все больше доказательств того, что весьма значимую роль в патогенезе гипоксических инсультов у новорожденных и детей и в последующем развитии у них патологии глаз (ретинопатия недоношенных), головного мозга (гипоксическая ишемическая энцефалопатия, легких (бронхо-легочная дисплазия) и кровообращения (синдром внезапной детской смерти) может играть дегрануляция ТК [2].

В заключение укажем, что в случаях, когда у больного уровень триптазы не повышен, для уточнения диагноза использование других тестов (например, определение метаболита простагландина  $11\beta$ -PGF<sub>2</sub> в моче) может быть полезным (табл. 7) [2].

Табл. 7. Уровни триптазы и медиаторов мочи при различных заболеваниях

Заболевание	Базальный уровень триптазы в крови (нг/мл)	Экскреция с мочой		
		N-метилгистамин	Pg 1b-F2a	Lt E4
СМ	>20 (75% случаев)	+++	++/-	++/-
Синдром активации ТК	Пиковая триптаза > (1,2 × базальный уровень триптазы) + 2 нг/л	-	+++	-/+
Альфа-триптаземия (базальная)	> 8	?	?	?
Анафилаксия, вызванная аспирином или нестероидными противовоспалительными препаратами	Пиковая триптаза > (1,2 × базальный уровень триптазы) + 2 нг/л	?	?	+ /+++

Примечание: p+ слегка повышен (на 10–30% от верхней границы нормы); ++ умеренно повышен (31–70% от верхней границы нормы); +++ сильно повышен (>70% от верхней границы нормы); ? — не известно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гипертриптаземия может рассматриваться как результат: повышенного количества ТК; усиления их дегрануляции; увеличенных копий генов или, возможно, артефактов при проведении анализа.

Существует связь между анафилаксией на яд насекомых и устойчивым повышением уровня триптазы в сыворотке крови больных, а также клональными расстройствами ТК.

Постоянно высокий уровень триптазы (>20 нг/мл) является одним из второстепенных критериев диагностики СМ, согласно рекомен-

дациям ВОЗ. Также определение триптазы позволяет быстро диагностировать и подтвердить анафилаксию. Однако низкая специфичность данного теста при анафилаксии или IgE-опосредованной немедленной гиперчувствительности с участием ТК подразумевает проведение дифференциальной диагностики с другими диагнозами, для которых характерно повышение уровня триптазы в сыворотке крови. Все вышесказанное подчеркивает необходимость комплексного участия аллергологов, гематологов и клинических патологов в диагностике этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maurer M., Köberle M., Metz M., Biedermann T. Mast cells: Promoters of health and modulators of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(4S):S1–S3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.048.
2. Wilcock A., Bahri R., Bulfone-Paus S., Arkwright P.D. Mast cell disorders: From infancy to maturity. *Allergy.* 2019; 74(1):53–63. doi: 10.1111/all.13657.
3. Platzgummer S., Bizzaro N., Bilò M.B., et al. Recommendations for the Use of Tryptase in the Diagnosis of Anaphylaxis and Clonal Mastcell Disorders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020; 52(2):51–61. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.133.
4. Lobbes H., Reynaud Q., Mainbourg S., Lega J.C., Durieu I., Durupt S. Dosage de la tryptase: un guide d'utilisation pour le clinicien [Tryptase: A practical guide for the physician]. *Rev Med Interne.* 2020; 23:S0248–8663(20)30204-6. French. doi: 10.1016/j.revmed.2020.06.006.
5. Valent P., Akin C., Bonadonna P., et al. Mast cell activation syndrome: Importance of consensus criteria and call for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(3):1008–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.004.
6. Weiler C.R., Austen K.F., Akin C., et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(4):883–896. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.023.
7. Lyons J., Stotz S., Chovanec J. et al. A common haplotype containing functional CACNA1H variants is frequently coinherited with increased TPSAB1 copy number. *Genet Med.* 2018; 20(5):503–512. doi: 10.1038/gim.2017.136.
8. Bonadonna P., Scaffidi L., Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19(5):462–467. doi: 10.1097/ACI.0000000000000569.
9. Ruëff F., Przybilla B., Biló M.B., et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase — a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(5):1047–54. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.027.
10. Schliemann S., Seyfarth F., Hipler U.-C., Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol* 2012; 92:484–9. doi: 10.2340/00015555-1245.
11. Valent P., Sperr W.R., Sotlar K., Reiter A., Akin C., Gotlib J., et al. The serum tryptase test: an emerging robust biomarker in clinical hematology. *Expert Rev Hematol.* 2014; 7:683–90. doi: 10.1586/17474086.2014.955008.
12. Mulé P., Gabrielli S., Upton J., Em A., Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to goat/sheep's milk in a 4-year-old boy tolerant to cow's milk. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(1):e232844. doi: 10.1136/bcr-2019-232844.
13. Broesby-Olsen S. Mastocytosis: urticaria pigmentosa and mastocytosis in the skin. *Global atlas of skin allergy.* 2019, 177–179.

## Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов E под влиянием аллерген-иммунотерапии

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23

Л.Ю. Барычева<sup>1,2</sup>, Л.В. Душина<sup>1</sup>, Ю.Н. Медведенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, г. Ставрополь, Россия;

<sup>2</sup> АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», г. Ставрополь, Россия

Проведено исследование теста спонтанной и индуцированной аллергеном активации базофилов (ВАТ) и показателей специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы трав на фоне аллерген-иммунотерапии (АИТ) у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков. Установлено, что показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a 1*) и полыни (*nArt v 1*), а также коэффициенты IgE спец. *nAmb a 1*/IgE общ. и IgE спец. *nArt v 1*/IgE общ. не изменились после 2-х курсов предсезонной АИТ. Выявлено уменьшение показателей ВАТ под влиянием АИТ. Показано, что раннее снижение индекса стимуляции ВАТ (ИС ВАТ) чаще наблюдается у пациентов с положительными результатами лечения.

**Ключевые слова:** поллиноз, аллерген-иммунотерапия, специфический IgE, реактивность базофилов.

**Для цитирования:** Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Медведенко ЮН. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов e под влиянием аллерген-иммунотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 1 (64): 15-23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>.

## Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins E influenced by allergen-immunotherapy

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23

L.Yu. Barycheva<sup>1,2</sup>, L.V. Dushina<sup>1</sup>, Yu.N. Medvedenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution for Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health, Russian Federation; Department of Immunology; Stavropol, Russia;

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical & Counseling Diagnostics Center; Stavropol, Russia

The study focused on spontaneous and allergen-induced basophil activation (BAT) as well as on specific IgE indicators to major meadow grass pollen allergens on the background of allergen-immunotherapy (AIT) in patients sensitized to weed pollen. The study revealed that the specific IgE indicators to major ragweed allergens (*nAmb a 1*) and wormwood (*nArt v 1*) allergens, as well as the ratios of spec. IgE *nAmb a 1*/gen. IgE, and spec. IgE *nArt v 1*/gen. IgE do not change after 2 courses of pre-seasonal ASIT. There was a decrease detected in BAT indicators under the effect of ASIT. An early decrease in the BAT stimulation index (BAT IC) was shown to be more common for patients with positive treatment outcomes.

**Key words:** pollinosis, allergen-immunotherapy, specific IgE, basophil reactivity.

**For citation:** Barycheva LYu, Dushina LV, Medvedenko YuN. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins e influenced by allergen-immunotherapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 1 (64): 15-23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>.

### Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета МЗ России

ORCID ID: 0000-0002-4069-0566

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

E-mail: for\_ludmila@inbox.ru

### For correspondence:

Liudmila Yu. Barycheva, MD, Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education at Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4069-0566

Address: 310 Mira street, 355017, Stavropol, Russia

E-mail: for\_ludmila@inbox.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 50 лет наблюдается глобальное увеличение бремени аллергических заболеваний в промышленно развитых странах мира [1]. От 10 до 15% населения земного шара страдает поллинозом с ежегодным приростом числа заболевших на 3–4% [2], что обусловлено не только загрязнением воздуха и изменением образа жизни, но и изменением климата, увеличением количества и аллергенности пыльцы [3]. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсibilизации достигает 30–40% [3, 4], в Российской Федерации колеблется в диапазоне от 12,7 до 38% [5]. Традиционно высокой на Юге России является распространенность аллергии к пыльце сорных трав, составляющей от 12 до 46% в отдельных регионах [6, 7].

Аллерген-иммуноterapia (АИТ) является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных заболеваний с высоким уровнем доказательности [8, 9, 10]. АИТ используется более 100 лет, однако ее доминирующие иммунологические механизмы, способствующие уменьшению клинических симптомов, остаются не до конца изученными [11, 12]. Известно, что даже при соблюдении критериев отбора для проведения АИТ значительная часть пациентов не реагирует на лечение; до настоящего времени нет общепринятых биомаркеров, способных прогнозировать ее эффективность [13]. В качестве потенциальных предикторов ранее были предложены кожные пробы, аллерген-специфические IgE, IgG1, IgG4, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, местные и системные маркеры воспаления, большинство из которых показали существенные ограничения с точки зрения диагностической и прогностической ценности, воспроизводимости и клинической доступности [14].

С развитием ДНК-технологий появилась возможность прогнозирования АИТ за счет выявления сенсibilизации к рекомбинантным аллергенным молекулам, что позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию и сенсibilизацию вследствие перекрестной реактивности [15]. Метод молекулярной аллергодиагностики (МАД) характеризуется высокой специфичностью, точностью, однако необходимы дополнительные исследования для того, чтобы рассмат-

ривать его в качестве надежного прогностического биомаркера АИТ [16].

В исследованиях последних лет показано, что тест активации базофилов (Basophil activation test — ВАТ) является надежным аналогом провокационных проб и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний и мониторинге АИТ [17]. Одним из основных механизмов АИТ, определяющих эффективность ВАТ, является антигенспецифическая десенсибилизация базофилов и тучных клеток, сопровождающаяся уменьшением количества гранул медиаторов и экспрессии маркеров активации [18]. Это позволяет рассматривать ВАТ как один из биомаркеров, способных прогнозировать эффективность АИТ [18].

Цель исследования: определить динамику специфических IgE и показателей ВАТ у пациентов с аллергией к пыльце сорняков на фоне АИТ.

При выполнении работы были поставлены следующие вопросы:

1. Изменяются ли уровни специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни на фоне АИТ?
2. Влияет ли АИТ на показатели активации базофилов и каково это влияние в зависимости от результатов АИТ?

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в работе данные получены при проспективном обследовании 60 больных аллергическим ринитом в возрасте от 16 до 55 лет (22 женщины, 38 мужчин), находившихся под наблюдением в краевом клиническом консультативно-диагностическом центре г. Ставрополя (АНМО СККДЦ) за период 2018–2020 гг. Средний возраст больных составил  $23,0 \pm 1,22$  года. В исследование не включали пациентов с противопоказаниями к назначению АИТ, повторными курсами АИТ в анамнезе, а также пациентов, имевших выраженные аллергические реакции в процессе иммуноtherпии и прекративших АИТ. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические, инструментальные и лабораторные исследования выполнены в АНМО СККДЦ г. Ставрополя. Кожные пробы выполняли с помощью диагностического набора 3–5% водных растворов стандартных пыльцевых аллергенов



(ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь), включавшего 18 растений: береза, ольха, клен, дуб, орешник, тополь, ежа, овсяница, тимофеевка, пырей, мятлик, полынь, амброзия полыннолистная, лебеда, подсолнечник, конопля, циклахена, одуванчик.

Определение общего IgE в сыворотке больных аллергическим ринитом осуществляли методом твердофазного хемилюминесцентного ИФА на автоматическом анализаторе «SIEMENS IMMULITE 2000 XPi» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с помощью наборов реагентов Total IgE (Siemens). Содержание специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав исследовали методом Immuno Cap с помощью тест-системы Phadiator на иммунохемилюминесцентном анализаторе Phadia 100, Швеция. Рассчитывали соотношение IgE спец./IgE общ.

Изучение спонтанной и активированной аллергеном активации базофилов проводили методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Navios, Beckman Coulter (США) с помощью набора Allergenicity Kit Beckman Coulter (США). В качестве аллергенов для стимуляции применяли аллергены фирмы Buhlmann Laboratories AG, Германия (BAG-T3-берёза бородавчатая (*Betula*); BAG-W1-амброзия полыннолистная (*Ambrosia*); BAG-W1-6-полынь обыкновенная (*Artemisia*); BAG-G6-timoфеевка луговая (*Phleum*)). Аллергены для провокации выбирали в зависимости от результатов кожных проб и показателей специфических IgE. Базофилы определяли по экспрессии CRTH2 и CD203c. Стимулированные базофилы идентифицировали по фенотипу CRTH2 pos CD203 bright CD3 neg. При выполнении ВАТ учитывали показатели спонтанной и индуцированной активации. Рассчитывали индекс стимуляции ВАТ, определяемый как соотношение процента активированных базофилов в пробах с аллергеном к уровню их активации в негативном контроле (ИС ВАТстим./ВАТспонт.).

Определение специфических IgE и показателей ВАТ осуществляли до лечения и в процессе мониторинга АИТ, что соответствовало 0-му, 3-му и 15-му месяцам терапии. Снижение реактивности базофилов после первого и второго курсов АИТ регистрировали в случае уменьшения

аллерген-индуцированной активации базофилов в 1,2 раза и более.

При оценке клинических данных применяли визуально-аналоговую шкалу RTSS (Rhinocconjunctivitis total symptom score) и шкалу ежедневного учета лекарственных средств для контроля аллергического ринита DMS (Daily medication score) [19].

Проводили два предсезонных курса АИТ с подкожным введением водно-солевых экстрактов пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, тимофеевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь) в соответствии с инструкцией к применению препарата. Лечение начинали в январе-феврале, за 4–5 месяцев до начала цветения. Суммарная курсовая доза аллергена составила 3300 PNU. Выбор препарата осуществляли на основании кожных проб и показателей специфических IgE к аллергокомпонентам пыльцы, определенных методом молекулярной аллергодиагностики.

АИТ водно-солевым раствором амброзии получал 21 (35%) пациент, растворами аллергенов амброзии и полыни – 30 (50%), амброзии и тимофеевки – 7 (11,7%), амброзии и березы – 2 (3,3%). Первый курс аллерген-иммунотерапии завершен у 52 (86,7%) больных, второй курс – у 43 (71,7%). Терапевтическую эффективность АИТ оценивали через 6 и 18 месяцев после начала лечения с использованием модифицированной балльной шкалы Адо А.Д. [20], а также визуально-аналоговой шкалы RTSS и шкалы DMS [17].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ «Statistica SPSS» и «Primer of Biostat 4,0». Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки различий между группами использовали методы непараметрической статистики (критерии Ньюмена – Кейлса, Данна,  $\chi^2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 15% больных, сенсibilизированных к пыльце сорняков, отмечалось легкое течение аллергического ринита, у 73,3% – среднетяжелое, у 11,7% – тяжелое. В 41 (68,3%) случае в структуре коморбидной патологии диагностирован аллергический конъюнктивит, 10 (16,7%) – бронхиальная астма,

7 (11,7%) — пищевая аллергия, 16 (26,7%) — атопический дерматит. При выполнении кожных проб у 12 (20%) пациентов выявлена моносенсибилизация к аллергенам пыльцы амброзии, 12 (20%) — олигосенсибилизация к аллергенам пыльцы амброзии и полыни, 12 (20%) — полисенсибилизация к пыльце сорняков — полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, 17 (28,3%) — пыльце сорных трав и тимopheевки, 7 (11,7%) — сорных трав и деревьев. Антитела к

двухлетнего курса АИТ отмечалась у 2 из 9 (22,2%) с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 7 из 25 (28%) — с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев, и только у 1 из 9 (11,2%) — с моносенсибилизацией к амброзии.

При лабораторном мониторинге результатов АИТ не установлено статистически значимых изменений спец. IgE nAmb a 1, nArt v 1 и rPhl p 1,5 через 3 и 15 мес. после начала терапии по сравнению с показателями до лечения (табл. 1).

**Табл. 1.** Влияние АИТ на показатели специфических IgE у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения	после 1 курса АИТ	после 2 курса АИТ
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]	303 [168,5; 637,5]	320 [165,0; 590,0]
IgE nAmb a 1, кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]	38,3 [0,69; 67,5]	35,0 [0,60; 55,0]
IgE nArt v 1, кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]	1,10 [0,08; 6,6]	1,9 [0,09; 11,0]
IgE rPhl p 1,5, кЕ/л	67,1 [0,01; 67,1]	70,3 [0,3; 70,3]	82,9 [0,5; 82,0]

мажорному аллергену амброзии (nAmb a 1) определены у 49 (81,7%) больных, полыни (nArt v 1) — у 29 (48,3%), тимopheевки (rPhl p 1,5) — у 17 (28,3%), березы (Bet v 1) — у 7 (11,7%).

При лабораторном обследовании у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав обнаружен высокий уровень общего IgE 331 [149; 605,5] МЕ/мл, очень высокие показатели специфических IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1 — 41,9 [1,62; 71,4] кЕ/л, средние — 1,25 [0,01; 3,89] кЕ/л к аллергокомпоненту полыни nArt v 1. Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, достигала 13 [10; 15] баллов, по шкале DMS — 2 [1; 2].

Отличных результатов после первого курса АИТ удалось достичь у 3 из 52 (5,8%) больных, хороших и удовлетворительных — у 22 (42,3%) и 10 (19,2%). После 2-х лет АИТ эффективность лечения составила 20,9%, 37,2% и 18,6% соответственно. Суммарное количество баллов по шкале RTSS уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9],  $p=0,001$  после первого курса иммунотерапии и до 4,5 [3; 7,5],  $p=0,07$  — после второго; по шкале DMS с 2 [1; 2] баллов до 1 [1; 2],  $p=0,005$  и 1 [1; 2] балла,  $p=0,001$  соответственно.

Через год после начала АИТ эффект отсутствовал у 17 из 52 (32,7%) пациентов, через 2 года — у 10 из 43 (23,3%). Неэффективность

Показатели IgE nAmb a 1/ IgE общ., IgE nArt v 1/ IgE общ., IgE rPhl p 1,5/ IgE общ., рекомендуемые в отдельных исследованиях [18] в качестве предикторов эффективности АИТ (рис. 1) также не изменились.

В ряде исследований показано уменьшение содержания специфических IgE под влиянием АИТ после 2-х лет иммунотерапии [17, 21]. Другие авторы не подтвердили эти данные [22]. Существуют мнение о том, что на первых этапах сублингвальной АИТ количество специфических IgE кратковременно повышается [23, 24] с прогрессирующим последующим снижением через 6–12 месяцев, что не всегда совпадает с клиническим улучшением [18, 25]. В отдельных работах показано уменьшение соотношения IgE спец./ IgE общ. у пациентов, сенсibilизированных к пыльце трав и домашней пыли [26, 27]. Последующее рандомизированное контролируемое открытое исследование не подтвердило эти результаты [28].

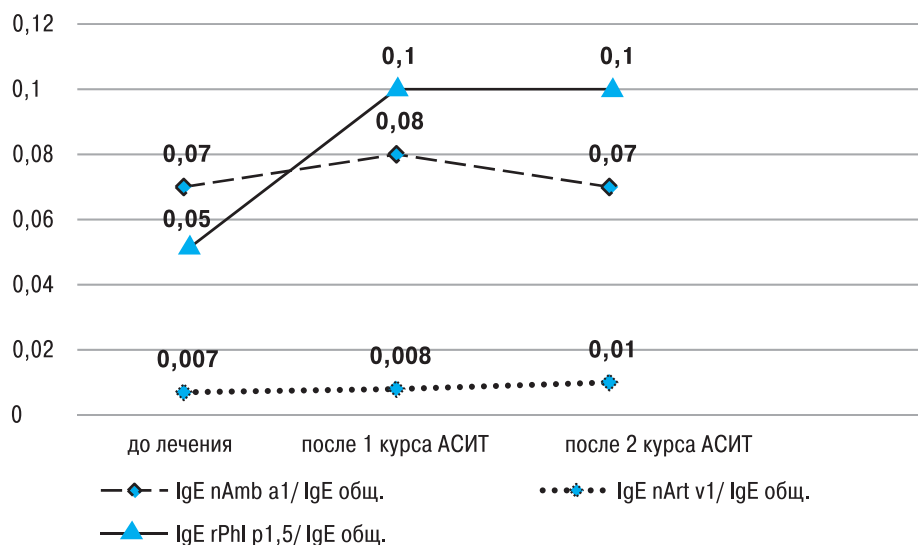
Более значимой в нашей работе оказалась динамика активации базофилов на фоне АИТ в спонтанных условиях и после провокации аллергеном. Уменьшение спонтанной реактивности базофилов после первого курса АИТ регистрировалось в 19 пробах из 52 (36,5%), после второго курса — в 39 из 43 (69,8%). Через 3 месяца после начала АИТ в 58 из 86 (67,4%) проб отмечалось

снижение реактивности базофилов после провокации аллергеном, через 15 месяцев — в 48 из 71 (67,6%). Показатели индекса стимуляции ВАТ уменьшались в 43 из 86 (50,0%) и 28 из 71 (39,4%) проб соответственно.

Нами проведен анализ эффективности АИТ в зависимости от реактивности базофилов, индуцированной аллергеном (ИС ВАТ). Установлено, что положительный эффект после первого курса АИТ в 68,6% случаев сопровождался снижением ИС ВАТ, в то время как отсутствие эффекта — в 35,3% ( $p=0,023$ ). У 12 (23,1%) пациентов отмечалось снижение ИС ВАТ только в пробах базофилов, стимулированных аллергеном амброзии, у 2 (3,8%) — только полыни, у 3 (5,8%) — тимopheевки, у 7 (13,5%) — амброзии и полыни, у 4 (7,7%) — амброзии и тимopheевки. Среди пациентов, имевших положительный эффект после второго курса АИТ, снижение ИС ВАТ отмечено в 57,6% случаев, при отсутствии эффекта — только у 20%,  $p=0,046$ .

При анализе средних показателей ВАТ установлено снижение спонтанной реактивности базофилов после завершения второго курса АИТ. Показатели реактивности базофилов после стимуляции аллергенами амброзии, полыни, тимо-

**Рис. 1.** Динамика IgE nAmb a 1/ IgE общ., IgE nArt v 1/IgE общ., IgE rPhl p 1,5/ IgE общ. у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией к сорным травам, получавших АИТ



феевки значительно уменьшались уже через 3 месяца после начала АИТ (табл. 2). В последующем (через 15 месяцев) уровни ВАТ несколько возрастали, однако не достигали значений до лечения. Ввиду малого объема выборок статистически значимые различия были получены только для показателей реактивности базофилов, стимулированных аллергеном амброзии.

Индексы стимуляции базофилов, определяемые как соотношение ВАТ после провокации аллергеном/спонтанная реактивность базофилов, имели те же закономерности. Однако статистически значимых изменений при лабораторном мониторинге эффективности АИТ получено не было.

**Табл. 2.** Влияние АИТ на показатели (ВАТ) у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения (1)	после 1 курса АИТ (2)	после 2 курса ИТ (3)	p
ВАТ спонтанный, %	8,1 [6,1; 11,9]	9,0 [6,0; 10,0]	6,0 [4,0; 7,4]	$P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,01$
ВАТ Ambrosia, %	68 [46,7; 81,0]	49,1 [35,5; 65,2]	57,0 [34,0; 67,0]	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,02$
ИС ВАТ Ambrosia	7,1 [3,2; 13,2]	5,6 [2,9; 7,8]	6,9 [4,1; 11,5]	$P_{1-2}=0,02$
ВАТ Artemisia, %	52,1 [15,9; 81,9]	32,8 [16,0; 54,4]	33,2 [16,3; 64,5]	
ИС ВАТ Artemisia	5,7 [2,1; 11,4]	4,5 [1,84; 7,35]	5,0 [2,2; 11,45]	
ВАТ Phleum, %	46,4 [21,7; 59,0]	27,2 [13,1; 36,8]	32,0 [11,0; 32,0]	
ИС ВАТ Phleum	4,7 [2,1; 10,5]	3,4 [2,26; 8,7]	3,2 [2,7; 3,2]	

**Примечание:** p — статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (1), после первого курса АИТ (2) и второго курса АИТ (3) (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна).

В течение последних лет некоторые исследователи используют показатели ВАТ в качестве предиктора эффективности АИТ [29, 30]. Кинетика подавления ВАТ свидетельствует о раннем формировании иммунологической толерантности [31]. На ранних стадиях АИТ отмечено снижение количества базофилов, их статуса активации (CD203c), снижение продукции IL-4, IL-13, что может быть одним из механизмов терапевтического действия АИТ [32]. Выявлено, что реактивность базофилов снижается после иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев [33], трав [26, 30, 34], домашней пыли [17]. При этом результаты оценки эффективности АИТ с помощью ВАТ достаточно противоречивы. В серии исследований не доказана информативность ВАТ в качестве биомаркера при АИТ аллергенами луговых трав [35], клещей домашней пыли [36, 37]. Вероятно, результаты ВАТ могут различаться в зависимости от длительности АИТ. По данным Rodríguez Trabado A. et al., реактивность базофилов уменьшается через 3 месяца после начала терапии, затем вновь возрастает, снижаясь в последующем на фоне длительного поддерживающего лечения в течение 2-х лет [38]. По другим данным, уменьшение активности базофилов на фоне пролонгированной АИТ имеет неспецифический характер, обусловленный ее влиянием на внутриклеточные сигнальные пути [39, 40]. Witting Christensen S.K. et al. выявили снижение реактивности базофилов у больных с поливалентной сенсibilизацией к пыльце березы и клещу домашней пыли. Аллерген-иммунотерапия снижала фосфорилирование p38MAPK, что сопровождалось уменьшением экспрессии маркеров активации [39]. Примечательно, что во время пероральной АИТ арахисом наблюдалось снижение реактивности базофилов не только к причинно-значимому аллергену, но и к клинически незначимым аллергенам яйца, что предполагает развитие анергии базофилов [41]. Существует мнение, что активация базофилов может коррелировать с экспрессией тирозинкиназы — Syk, фермента, необходимого для IgE-опосредованного высвобождения гистамина, который, возможно, является потенциальным биомаркером для прогнозирования клинической эффективности анти-IgE терапии [42]. Расхождения между

исследованиями могут быть обусловлены природой молекул аллергена и способом введения аллерговакцины (сублингвально или подкожно) [37, 41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 81,7% больных с аллергией к пыльце сорных трав в Ставропольском крае определяются специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1, у 26,7% — к мажорному аллергену полыни, что обусловлено более частым формированием гиперчувствительности к амброзии у жителей Юга России.

Показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (nAmb a 1) и полыни (nArt v 1), а также коэффициенты IgE спец. nAmb a 1 / IgE общ. и IgE спец. nArt v 1 / IgE общ. не изменяются под влиянием АИТ и не могут применяться в качестве ранних предикторов ее эффективности. Статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов наблюдается только после второго курса АИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов отмечается в 67,4% проб после первого курса АИТ и в 67,6% проб — после второго. Уменьшение индекса стимуляции ВАТ (ИС ВАТ) выявляется преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. Полученные в исследовании данные позволяют рассматривать реактивность базофилов в качестве потенциального маркера эффективности АИТ. Отсутствие динамики активации базофилов у отдельных пациентов может указывать на неадекватный ответ на иммунотерапию, а также на необходимость модификации лечения (увеличение поддерживающей дозы, длительности сроков проведения АИТ) или добавления коадъювантных препаратов, таких как омализумаб [38].

Ограничения исследования. Учитывая небольшой объем выборки пациентов и ограниченный период времени наблюдения за ними, представленные в работе данные носят предварительный характер. Необходимы дальнейшие исследования с различными концентрациями аллергокомпонентов, а также сопоставление показателей ВАТ с другими потенциальными предикторами АИТ, что позволит более точно определить прогностическую ценность ВАТ.

**БЛАГОДАРНОСТИ**

Авторы выражают благодарность заместителю главного врача АНМО СККДЦ, к.м.н. Пупрен-ку Л.С. за помощь в организации исследования.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Traidl-Hoffmann C. Allergy – an environmental disease. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2017; 60(6): 584–591. doi:10.1007/s00103-017-2547-4.
2. Porteous T., Wyke S., Smith S. [et al.] «Help for Hay fever», a goal – focused intervention for people with intermittent allergic rhinitis, delivered in Scottish community pharmacies: study protocol a pilot cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 15(14): 217. doi:10.1186/1745-6215-14-217.
3. Damialis A., Traidl-Hoffmann C., Treudler R. *Climate Change and Pollen Allergies. Biodiversity and Health in the Face of Climate Change*. Springer, Cham. 2019. doi:10.1007/978-3-030-02318-83.
4. Bergmann K.C., Heinrich J., Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch institute. *Allergo J. Int.* 2016; 25:6–10. doi:10.1007/s40629-016-0092-6.
5. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2019. [Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il'noy. Moskva: GEOTAR – Media, 2019. (In Russ.)].
6. Трофименко С.Л., Ракова К.А. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону. *Российская ринология*. 2015; 23: 36–39. [Trofimenko S.L., Rakova K.A. Pollen allergy in Rostov-on-Don. – Rossiiskaya Rinologiya. 2015; 23: 36–39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosrino201523136-39
7. Мачарадзе Д.Ш. Амброзиевая аллергия. Особенности диагностики и лечения. *Медицинский оппонент* 2019; 2(6): 48–55. [Macharadze D.Sh. Ambrosia allergy. Features of diagnosis and treatment. – Meditsinskiy opponent. 2019; 2(6): 48–55. (In Russ.)].
8. Pfaar O., Bonini S., Cardona V. [et al.]. Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73(104): 5–23. doi:10.1111/all.13355
9. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018; 2(53): 5–13. [Smolkin Y.S., Masalskiy S.S. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. – Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2018; 2(53): 5–13. (In Russ.)]. doi:10.24411/2500-1175-2018-00006.
10. Балаболкин И.И. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 6–14. [Balabolkin I.I. Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy. – Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2020; 62 (3): 6–14. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10007
11. Sindher S.B., Long A., Acharya S. The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55(2): 190–204. doi:10.1007/s12016-018-8678-z.
12. Lam H.Y., Tergaonkar V., Ahn K.S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci Rep.* 2020; 40(4). BSR20200256. doi:10.1042/BSR20200256.
13. Sindher S.B., Long A., Acharya S. [et al.] The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55(2): 190–204. doi:10.1007/s12016-018-8678-z.
14. Moingeon P. Biomarkers for Allergen Immunotherapy: A "Panoromic" View. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36(1): 161–179. doi:10.1016/j.iac.2015.08.004.
15. Hamilton R.G. Microarray Technology applied to human allergic disease. *Microarrays (Basel)*. 2017; 6(1): 3. doi: 10.3390/microarrays6010003.
16. Callery E.L., Keymer C., Barnes N.A., Rowbottom A.W. Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy. *Ann. Clin. Biochem.* 2020; 57(1): 26–35. doi: 10.1177/0004563219877434.

17. Feng M., Zeng X., Su Q. Allergen Immunotherapy-Induced Immunoglobulin G4 Reduces Basophil Activation in House Dust Mite-Allergic Asthma Patients. *J. Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
18. Shamji, M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(6): P. 1485–1498. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.010.
19. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. [et al.]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014; 69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
20. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 510 с. [Ado A.D. *Chastnaya allergologiya*. М.: Meditsina, 1976. 510 с. (In Russ.)].
21. Chen J., Zhou Y., Wang Y. [et al.]. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2017; 31(3): 156–160. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4434.
22. Sahin E., Bafaqeeh S.A., Guven S.G. [et al.]. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016; 30(5): 1–3. doi:10.2500/ajra.2016.30.4367.
23. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrero P.A., Keet C.A. [et al.]. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5): 1275–1282. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.005.
24. Vickery B.P., Scurlock A.M., Kulis M. [et al.]. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(2): 468–475. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.007.
25. Gorelik M., Narisety S.D., Guerrero A.L. [et al.]. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5): 1283–1292. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.010.
26. Zidarn M., Kosnik M., Silar M. [et al.]. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy.* 2015; 70: 547–555. doi:10.1111/all.12581.
27. Lim Q., Li M., Yue W. [et al.]. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 164(3): 210–217. doi:10.1159/000365630.
28. Andorf S., Borres M.P., Block W. [et al.]. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1325–1334. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.016.
29. Bidad K., Nawijn M.C., Van Oosterhout A.J. [et al.]. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2014; 86(3): 183–190. doi:10.1002/cyto.b.21148.
30. Ozdemir S.K., Sin B.A., Guloglu D. [et al.]. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 164(3): 237–245. doi: 10.1159/000365628.
31. Sainte-Laudy J., Touraine F., Cluzan D., Belle Moudourou F. Follow-Up of Venom Immunotherapy on Flow Cytometry and Definition of a Protective Index. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 170(4): 243–250. doi:10.1159/000449162.
32. Plewako H., Wosinska K., Arvidsson M. [et al.]. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141(4): 346–353. doi: 10.1159/000095461.
33. Gokmen N.M., Ersoy R.O., Gulbahar O. [et al.]. Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159: 75–82. doi:10.1159/000335251.

34. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. *Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy.* *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 741–744.
35. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S. [et al.]. *Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy.* *Allergy.* 2011; 66(12): 1530–1537. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
36. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpięwak R. *The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens.* *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35(1): 93–98. doi:10.5114/ada.2018.73169.
37. Kim S.H., Kim S.H., Chung S.J. [et al.]. *Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis.* *Asia Pac. Allergy.* 2018; 8(1): 6. doi:10.5415/apallergy.2018.8.e6.
38. Rodríguez Trabado A., Cámara Hijón C., Ramos Cantariño A. [et al.]. *Short-, Intermediate-, and Long-Term Changes in Basophil Reactivity Induced by Venom Immunotherapy.* *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 412–420. doi:10.4168/air.2016.8.5.412.
39. Witting Christensen S.K., Kortekaas Krohn I., Thuraiiyah J. [et al.]. *Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK.* *Allergy.* 2014; 69(10): 1343–1349. doi:10.1111/all.12482.
40. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A. [et al.]. *The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(2): 448–455. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.023.
41. Thyagarajan A., Jones S.M., Calatroni A. [et al.]. *Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children.* *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(8): 1197–1205. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04028.x.
42. MacGlashan, D.W. *Syk expression and IgE-mediated histamine release in basophils as biomarkers for predicting the clinical efficacy of omalizumab.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1680–1682. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.965.

## Иммунологические, опосредованные с IgE и ассоциированные с герпесвирусной инфекцией, фенотипы нефротического синдрома у детей

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-24-34

Р.А. Беловолова<sup>2,1</sup>, Г.М. Летифов<sup>1</sup>, Л.В. Маврина<sup>2</sup>, Е.В. Беловолова<sup>1</sup>, А.П. Титов<sup>2</sup>,  
Э.В. Чурюкина<sup>1,3</sup>, Л.Ф. Овсянникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>2</sup> МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

*Развитие нефротического синдрома (НС) у детей сопровождается выраженными изменениями иммунного статуса, которые проявляются дисбалансом субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, нарушением метаболической активности фагоцитов. Выделены иммунологические, ассоциированные с повышенным уровнем общего IgE и ассоциированные с ГВИ фенотипы нефротического синдрома у детей.*

*Для НС гипер-IgE-фенотипа характерно увеличение уровня общего IgE в*

*периферической крови. Для НС, ассоциированного с ГВИ, характерна активация гуморального противогерпетического иммунитета, которая проявлялась наличием в крови маркеров активной ГВИ (Am IgM и/или Am IgG низкой авидности к ВГ) на фоне клинических проявлений ГВИ: наличие лихорадки, лимфаденопатии, увеличение печени и селезенки, кожно-слизистые высыпания. Дополнение стандартной базовой схемы лечения НС противовирусными препаратами купировало клинические признаки обострения ГВИ, что оптимизировало терапию НС*

**Ключевые слова:** нефротический синдром, иммунологическая реактивность, общий IgE, противовирусный иммунитет, иммунологические фенотипы нефротического синдрома.

**Для цитирования:** Беловолова РА, Летифов ГМ, Маврина ЛВ, Беловолова ЕВ, Титов АП, Чурюкина ЭВ, Овсянникова ЛФ. Иммунологические, опосредованные с IgE и ассоциированные с герпесвирусной инфекцией, фенотипы нефротического синдрома у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 1 (64): 24-34. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-24-34>.

## Immunological, mediated with IgE and associated with herpesvirus infection, phenotypes of nephrotic syndrome among children

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-24-34

R.A. Belovolova<sup>2,1</sup>, G.M. Letifov<sup>1</sup>, L.V. Mavrina<sup>2</sup>, E.V. Belovolova<sup>1</sup>, A.P. Titov<sup>2</sup>, E.V. Churyukina<sup>1,3</sup>,  
L.F. Ovsyannikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Rostov State Medical University Ministry of Health and Social development of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>2</sup> City Hospital № 20, Rostov-on-Don, Russia;

<sup>3</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

*The development of nephrotic syndrome (NS) among children is accompanied by the observable changes of the immune status, which are manifested by the disbalance of lymphocytes subpopulations, dysimmunoglobulinemia and the disturbance*

### Для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ г. Ростов-на-Дону; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ШПС ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Россия  
ORCID ID: 0000-0001-6407-6117

Адрес: Россия, 344091, г. Ростов-на-Дону, пр. Коммунистический, д. 27

E-mail: echuryukina@mail.ru

### For correspondence:

Ella V. Churyukina, PhD, Docent, Head of the Division of Allergic and Autoimmune diseases of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and laboratory diagnostics of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia  
ORCID ID: 0000-0001-6407-6117

Address: Kommunisticheskiy avenue 27, flat 131, Rostov-on-Don, 344091, Russia

E-mail: echuryukina@mail.ru



of the metabolic activity of phagocytes. Immunological, associated with higher level of total IgE and HVI phenotypes of nephrotic syndrome among children were identified. NS of hyper IgE-phenotype is characterized by the increase of general IgE level in the peripheral blood. NS associated with HVI is characterized by the activation of humoral antiherpetic immunity, which was manifested by the presence of active HVI markers in the blood (Ab IgM and/or Ab IgG of low avidity to VH) on the background of clinical manifestations of HVI: the presence of fever, lymphadenopathy, enlargement of liver and spleen, skin and mucous rashes. The addition of antiviral drugs to the standard basic treatment of NS stopped the clinical signs of HVI exacerbation and optimized NS therapy.

**Key words:** nephrotic syndrome, immunological reactivity, general IgE, antiviral immunity, immunological phenotypes of nephrotic syndrome.

**For citation:** Belovolova RA, Letifov GM, Mavrina LV, Belovolova EV, Titov AP, Churyukina EV, Ovsyannikova LF. Immunological, mediated with IgE and associated with herpesvirus infection, phenotypes of nephrotic syndrome among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 1 (64): 24-34. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-24-34>.

Нефротический синдром (НС) — характерный клинико-лабораторный симптомокомплекс, сопровождающий гломерулярную патологию почек, который проявляется протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбунемией, гиперлипидемией, что клинически характеризуется развитием отеков разной степени выраженности. Разработана классификация НС, изучены патогенетические аспекты, принципы диагностики и лечения, определена этиологическая роль в его развитии вирусных и бактериальных инфекций [1–6]. Установлено, что НС может быть первичным, связанным непосредственно с патологией почек, и вторичным, сопровождающим ряд заболеваний, преимущественно системного и/или инфекционного характера. Накопившиеся данные последних лет позволяют считать, что основным патогенетическим механизмом первичного НС является нарушение фильтрации, обусловленное дисфункцией «щелевой» диафрагмы, тесно связанной с функцией подоцитов [7]. Наиболее изучено формирование НС при хроническом гломерулонефрите [8], в патогенезе которого лежит воспалительный процесс, в том числе и аутоиммунного характера. Иммунопатогенез в этом случае может включать различные варианты иммунопатологических реакций. Наиболее изучен иммунокомплексный механизм (3-й тип гиперчувствительности), подтвержденный при иммунофлуоресцентном исследовании нефробиоптата отложением депозитов «глыбчатого» характера, содержащего Ig M, G, A и C3 фракции комплемента на гломерулярной базальной мембране. 2-й тип гиперчувствительности, связанный с образованием цитотоксических антител, гистохимически выявляющимися линейно расположенными депозитами, характерен для

«антительного» гломерулонефрита [9]. Развитие гиперчувствительности немедленного типа при НС сопровождается накоплением IgE в периферической крови [8, 10]. У детей значительно чаще, чем у взрослых, встречается НС с минимальными изменениями (НСМИ), когда морфологически при световой микроскопии почек не обнаруживаются структурные нарушения. Тем не менее при электронной микроскопии выявляется слияние педиклов подоцитов, которое считается самым ранним признаком патологии. Это дало основание выделить патогенетическую значимость нарушения «щелевой мембраны», которая связана с функцией подоцитов, и рассматривать первичный НС как подоцитопатию [11]. Показана этиопатогенетическая значимость генетических нарушений в развитии НС [9]. Около 30 белков регулируют функцию фильтрации через щелевую мембрану. Зарегистрированы генетические нарушения синтеза некоторых белков, в частности подоцина, нефрина при НС [12–15]. Выделение в классификации первичного НС врожденной и ювенильной формы [9] является принципиально важным не только с позиций диагностических, но и разработки подходов к терапии таких пациентов. Несомненно, что патогенез НС сложен, неоднозначен, этиологически многогранен и может включать разные иммунологические механизмы с различной степенью выраженности, что, безусловно, будет оказывать влияние на тяжесть течения, прогноз, чувствительность к его терапии. Ассоциированность ГВИ и воспалительных заболеваний почек [16–20] указывает на роль ВГ в развитии этой патологии. Обсуждается роль ГВИ как этиологического фактора или фактора, вызывающего прогрессирующее течение гломерулонефрита [21], разви-

тие гормонорезистентности [18–19]. Считается, что основные патогенетические механизмы вирусиндуцированного поражения почек связаны с функционированием иммунной системы [22]. У 70–80 % детей к 5 годам происходит первичное инфицирование ВГ [23, 24, 25]. Глобальное увеличение иммунопатологии и аллергических заболеваний, высокая инфицированность ВГ подтверждает патогенетическую значимость прямого или опосредованного нарушения иммунной системы и нацеливает на поиск и изучение разных механизмов формирования иммунопатологических процессов в развитии воспалительных заболеваний почек, выявления иммунологических фенотипов НС, их диагностических маркеров, что необходимо для оптимизации терапии этих состояний.

**Цель исследования:** 1. Выявить особенности иммунного статуса у пациентов при нефротическом синдроме с минимальными нарушениями. 2. Выявить ассоциированность ГВИ (по состоянию противогерпетического гуморального иммунитета) и НС. 3. Определить наличие гиперчувствительности немедленного типа по уровню общего IgE у детей с НС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 43 ребенка с диагнозом хронический гломерулонефрит, нефротическая форма. Дети находились на стационарном лечении в детском нефрологическом отделении МБУЗ «Городская больница № 20» г. Ростов-на-Дону. Протокол исследования был одобрен Локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО Минздрава России. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми родителями пациентов. Проводилось однократное иммунологическое исследование в группах детей с дебютом или рецидивом НС при их поступлении в стационар. Клинико-anamnestически НС рассматривался как НСМИ. У 17 детей был диагностирован дебют, у 26 детей — рецидив нефротического синдрома. В возрасте 2–7 лет дебют заболевания регистрировался у 17 детей, рецидив заболевания — у 12 детей. В возрасте 8–16 лет рецидив НС диагностировался у 14 детей. Диагноз НС устанавливался на основании анамнестических данных, комплексного клинико-лабораторного и

УЗИ-обследования. Дети с другой соматической патологией и клиническими проявлениями атопии, аллергических реакций в группу наблюдения не включались. Контрольную группу составили 10 практически здоровых детей. Показатели иммунного статуса и противогерпетического гуморального иммунитета контрольной группы не выходили за рамки референтных значений и соответствовали прилагаемым к тест-системам значениям. Оценку активности воспалительного процесса проводили по клиническим симптомам и результатам лабораторного обследования, включающих: ОАК, ОАМ, биохимические показатели — уровень общего белка (ОБ), альбумина, холестерина (ХЛ), бета-липопротеидов ( $\beta$ -ЛП), креатинина, определяемый стандартными методиками [6]. Иммунный статус оценивали по состоянию клеточного и гуморального звеньев иммунной системы. Содержание субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD16+, CD3–CD19+) определяли с помощью моноклональных антител и регистрацией их на проточном цитометре; уровни основных классов сывороточных иммуноглобулинов (М, G, А) — методом радиальной иммунодиффузии; содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови — в реакции преципитации в 4,16 % р-ре ПЭГ; метаболическую активность фагоцитов — по NBT-тесту. Уровень IgE общего в крови определяли ИФА-методом. Гуморальный противогерпетический иммунитет оценивался по содержанию антител IgM, IgG, авидности антител IgG к ВГ. Антитела к ВГ в сыворотке крови выявляли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоВЭБ-VCA-IgG», «ВектоВЭБ-VCA-IgM», «ВектоВЭБ-NA-IgG», «ВектоВЭБ-EA-IgG», а для оценки авидности IgG к данным вирусам использовали наборы «ВектоВПГ-1,2-IgG-авидность», «ВектоЦМВ-авидность» и «ВектоВЭБ-VCA-IgG-авидность» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Интерпретацию результатов ИФА проводили согласно инструкциям по применению этих наборов реагентов.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA-10 («Statsoft», США). Статистически значимые раз-

личия двух выборок определяли с помощью критерия Стьюдента, поскольку выборки подчинялись нормальному закону распределения. Тест на нормальность распределения выборок проводили по Колмогорову — Смирнову. Дисперсии двух выборок статистически значимо не различались. Статистически значимые различия считались при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании детей с дебютом НСМИ в ОАК регистрировалось увеличение количества лейкоцитов до  $10,3 \pm 1,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , уменьшение лимфоцитов до 31,25 % у детей до 5 лет и содержанием лимфоцитов до 36 % у детей старше 5 лет, ускорение СОЭ до  $47,5 \pm 12,3$  мм/час. Биохимическое исследование крови выявило снижение уровня общего белка (ОБ) до  $50,2 \pm 5,0$  г/л, альбумина до  $28,14 \pm 3,5$  г/л; увеличение содержания холестерина до  $9,31 \pm 1,5$  ммоль/л;  $\beta$ -ЛП до  $9,75 \pm 1,3$  г/л. Содержание креатинина составляло  $48,8 \pm 3,8$  мкмоль/л. В ОАМ регистрировалась протеинурия до  $6,69 \pm 2,7$  г/л. У 2 % детей наблюдалась гематурия.

У детей с рецидивом НСМИ изменения в ОАК, ОАМ, биохимических показателях крови

были однонаправленными, но менее выраженными. Количество лейкоцитов составляло  $10,44 \pm 2,3 \cdot 10^9/\text{л}$ . Изменений в лейкоцитарной формуле практически не отмечалось (у детей до 5 лет содержание лимфоцитов было  $41,77 \pm 2,3$  %; у детей старше 5 лет —  $34,82 \pm 1,8$  %); СОЭ —  $17,3 \pm 12$  мм/час. Уровень ОБ составлял  $60,06 \pm 4,3$  г/л; альбумина —  $36,29 \pm 2,7$  г/л; ХЛ —  $6,26 \pm 0,98$  ммоль/л;  $\beta$ -ЛП —  $7,60 \pm 1,1$  г/л; креатинина —  $47,4 \pm 7,6$  мкмоль/л. В моче регистрировалась протеинурия до  $3,66 \pm 1,0$  г/л, что считалось патогномоничным признаком рецидива НС.

Общей закономерностью реакции иммунной системы пациентов с НСМИ было развитие дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение иммунно-регуляторного индекса (ИРИ), активация гуморального звена иммунитета с увеличением уровня ЦИК и угнетение метаболической активности фагоцитов (табл. 1). При дебюте НСМИ было отмечено снижение общего количества Т-лимфоцитов, а также ИРИ за счет дисбаланса основных субпопуляций Т-лимфоцитов, вследствие уменьшения количества Т-хелперов CD3+CD4+ и относительного увеличения Т-лимфоцитов с маркерами CD3+CD8+ (табл. 1). Количество В-лимфоцитов было уве-

**Табл. 1.** Показатели иммунного статуса у детей с НС в зависимости от стадии болезни (дебют и рецидив заболевания)

Исследуемые показатели иммунного статуса	Показатели в контрольной группе детей, n=10		Результаты определения показателей в группах больных детей, M±m	
			с дебютом НС, n=17	с рецидивом НС, n=26
Субпопуляции лимфоцитов, %	CD3+	77,51 ± 4,02	62,30 ± 1,51*	56,24 ± 5,07*, **
	CD3+CD4+	50,51 ± 3,08	38,32 ± 2,07*	28,72 ± 5,05*, **
	CD3+CD8+	22,63 ± 3,43	27,18 ± 2,09*	22,57 ± 2,04**
	CD3-CD16+(НК)	8,22 ± 2,07	7,91 ± 1,26	3,53 ± 0,94* **
	CD3-CD19+	20,53 ± 2,10	33,20 ± 3,81*	24,32 ± 3,14
ИРИ	CD4+/CD8+	2,03 ± 0,11	1,55 ± 0,30	1,30 ± 0,27*
Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови, г/л	IgA	0,79 ± 0,23	0,70 ± 0,20	0,54 ± 0,20*
	IgM	0,81 ± 0,15	2,30 ± 0,20*	1,15 ± 0,20**
	IgG	8,65 ± 1,50	5,75 ± 1,10*	6,79 ± 1,14
	IgE ME/мл	19,73 ± 2,71	36,19 ± 3,40*	256,50 ± 12,7*, **
Уровень ЦИК, у.е.		25,43 ± 5,09	90,52 ± 10,0*	70,08 ± 9,23*
Метаболическая активность фагоцитов	NBT спонт.	95,70±5,08	118,20±2,36	90,77 ± 1,24 **
	NBT стим.	190,46 ± 10,07	198,61±3,55	162,47 ± 2,78*. **
	К стим.	1,85 ± 0,45	1,75 ± 0,24	1,30 ± 0,11*, **

Примечание: \*  $p < 0,05$  — отклонения в сравнении с группой контроля, \*\*  $p < 0,05$  — в сравнении групп с дебютом и рецидивом.

лично и сопровождалось дисиммуноглобулинемией за счет значительного увеличения концентрации IgM в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов с дебютом НС был повышен уровень ЦИК. Содержание в крови больных CD16-позитивных клеток (натуральных киллеров) составляло 7,9 %. Метаболическая активность фагоцитов была повышена как в спонтанном, так и индуцированном тесте, коэффициент стимуляции составлял 1,7. Содержание общего IgE у детей до 5 лет составило  $36,19 \pm 3,4$  МЕ/мл. У двух детей 6 и 7 лет в дебюте без видимых клинических проявлений аллергии уровень общего IgE был увеличен до 547,5 и 582,9 МЕ/мл. В группе детей с рецидивом НС снижение общего количества Т-лимфоцитов и значения ИРИ, вследствие дисбаланса их основных субпопуляций, было более выраженным. Количество натуральных киллеров (3,5 %) и В-лимфоцитов (24,0 %) было снижен-

ным по сравнению с показателями для больных с дебютом НС. Концентрация IgM лишь незначительно превышала референтные значения. При исследовании активности фагоцитоза в NBT-тесте отмечено снижение коэффициента стимуляции фагоцитов до 1,3, что свидетельствовало об уменьшении резервного потенциала фагоцитов. Уровень ЦИК у детей с рецидивом НС, как и у детей при дебюте заболевания, был высоким. Концентрация общего IgE у детей с рецидивом НС составляла  $265,5 \pm 12,7$  МЕ/мл (табл. 1).

При изучении показателей гуморального противогерпетического иммунитета (табл. 2) общая инфицированность (ОИ) ВГ была выявлена в 93,0 % случаев (у 40 из 43 больных НС). Малое число наблюдений не позволяет сделать статистически обоснованные выводы, касающиеся различий между группами пациентов, исходя из частот распространенности серологических

**Табл. 2.** Показатели общей инфицированности (ОИ) и активной ГВИ у детей с НС

Показатели ОИ и активной ГВИ		Количество положительных результатов выявления антител к ВГ у детей с НС			
		в возрасте			
		2–7 лет, n=29		8–16 лет, n=14	
		дебют, n=17	рецидив, n=12	рецидив, n=14	
JB (AT IgM, G r DU)%, n		82,3 % (n=14)	100 %, (n=12)	100 %, (n=14)	
Активная инфекция	ЦМВ	AT IgM и/или AT IgG	12	11	8
		AT IgM,	<u>4</u>	0	0
		AT IgG индекс авидности (ИА) < 30%	0	<u>3</u>	0
		AT IgG ИА > 50%	8	8	8
		Активная инфекция, %	33,3	27,3	0
	ВЭБ	AT IgM и/или AT IgG	8	12	7
		AT IgM к VCA + AT IgG к EA	0	0	0
		AT IgM к VCA + AT IgG к EBNA-1	<u>1</u>	<u>2</u>	0
		AT IgG к EA + AT IgG к EBNA-1	0	0	0
		AT IgG к EBNA-1	7	10	7
		Активная инфекция, %	12,5	16,7	0
	ВПГ (1, 2 типов)	AT IgM и/или AT IgG	5	9	4
		AT IgM,	<u>1</u>	0	0
		AT IgG ИА < 50%	<u>1</u>	0	0
		IgG ИА > 60%	3	9	4
Активная инфекция, %		40,0	0	0	

Примечание: цифры, выделенные жирным шрифтом и подчеркиванием — количество детей с активной инфекцией ВГ.

маркеров инфекции можно предварительно обозначить тренды и наметить направления дальнейших исследований по проблеме. Так, при дебюте НС ОИ диагностирована у 82,3 %, при рецидиве НС — у 100 % обследованных детей. У 5-х детей в возрасте 2–7 лет с дебютом НС были определены антитела к одному из ВГ (ЦМВ или ВПГ), а у 8 — к двум или трем герпесвирусам одновременно. В спектре противовирусных антител, выявляемых у больных с рецидивом НС, определялись АТ, характерные для микст-инфицирования ВГ. В возрастной группе 816 лет у детей с рецидивом НС моноинфицированность определялась преимущественно к ЦМВ или ВЭБ.

Активная ГВИ достоверно чаще регистрировалась у детей 2–7 лет с дебютом НС: обнаружение противовирусных АТ IgM и/или АТ IgG низкой avidности к ЦМВ регистрировалось у 4-х детей — 33 %; АТ IgM или АТ к раннему АГ ВЭБ — в 12,5 % случаев (коэф. Фишера 0.03355,  $p < 0,05$ ). При рецидиве НСМИ активная ЦМВ выявлялась реже — в 27,3 % больных в возрасте 2–7 лет, а активация ВЭБ выявлялась в 16,7 % случаях (табл. 2). Полученные в работе данные не противоречат результатам о возрастных особенностях распространения и спектра ГВИ у детей [25, 42].

Следует отметить, что у большинства обследуемых детей с рецидивом НС в возрасте 816 лет ГВИ протекают в латентной форме, о чем свидетельствует отсутствие маркеров активации (табл. 2). При этом у детей в 12,6 % случаев ранее выявляемые антитела к ВГ не обнаруживались (феномен «исчезновения антител»), что могло быть следствием проводимой иммуносупрессивной терапии. В данных случаях для подтверждения ГВИ исследовали методом ПЦР соскобы буккального эпителия.

Полученные результаты по увеличению уровня общего IgE предполагают развитие иммунопатологических реакций по немедленному типу, т.е. формирование IgE-опосредованного механизма воспаления. IgE-зависимая активация клеток мишеней сопровождается высвобождением внутриклеточных медиаторов воспаления, в т.ч. продуктов арахидоновой кислоты, лейкотриенов, простагландинов, что необходимо учитывать при лечении таких больных.

Все дети в дебюте и при рецидиве НС получали глюкокортикостероиды. Преднизолон назначался в дозе 2 мг/кг/сут., преимущественно в первой половине дня по общепринятой схеме до 4–6 недель с последующим снижением дозы препарата до 5 мг в неделю. В ряде случаев переводили больных на альтернирующую схему приема преднизолона, т.е. через день. Детям с рецидивами НС на фоне обострения хронической ГВИ, получающим иммуносупрессивную терапию и сохраняющим иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов (т.е. без снижения уровней сывороточных иммуноглобулинов), дополнительно был назначен лечебный курс противовирусных препаратов, включая рекомбинантные интерфероны. Схема противовирусной терапии включала применение ациклических нуклеозидов — ацикловира, у старших детей — валцикловира в течение 10 дней, с последующим использованием интерферон альфа-2b в возрастной дозе в течение 5–10 дней, что купировало или уменьшало проявления обострения ГВИ. Не было отмечено ни одного случая реактивации ГВИ во время лечения и пребывания в стационаре.

Иммунологическое обследование детей НСМИ не только имеет диагностическую значимость для определения активности НСМИ, но и необходимо для выявления его фенотипических особенностей, связанных с наличием IgE-опосредованного или ГВИ-ассоциированного механизмов воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности иммунологических сдвигов при НС подтверждают участие иммунологических механизмов в его формировании. Нарушения иммунной системы при НС затрагивают клеточные и гуморальные ее звенья. Выявленный дисбаланс субпопуляций лимфоцитов свидетельствует о вовлеченности клеточного звена иммунной системы. Нарушения Т-хелперного, В-клеточного звеньев и изменение спектра цитокинов [26] лежит в основе формирования иммунного воспаления, в том числе с аутоиммунным компонентом. Аутоиммунный характер НС не оспаривается, хотя до настоящего времени единый причинный аутоантиген не выделен. Обнаруженный высокий уровень ЦИК подтверждает наличие иммунокомплексного механизма повреждения базальной мембраны нефрона. Тем

более что в состав ЦИК могут входить аутоантигены, а также при сопутствующей ГВИ вирусы и/или вирусизмененные клетки [27, 28, 29]. Возможность повреждения клеток нефрона по типу ГНТ подтверждается в наших исследованиях обнаружением у части больных высокого титра общего IgE в периферической крови. Участие в этом процессе IgE предопределяется свойствами IgE (гомоцитотропные АТ, которые за счет наличия трех доменов их Fc-фрагмента обладают уникальной способностью фиксироваться на наружной мембране клеток, имеющих рецепторы для IgE [30]. Наличие высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεR1), экспрессированных на тучных клетках, базофилах, клетках Лангерганса, моноцитах [31], ответственно за развитие патохимической стадии аллергических реакций, связанных с выделением внутриклеточных медиаторов и прежде всего гистамина. Низкоаффинные рецепторы к IgE (FcεR2), обнаруженные на некоторых Т-, В-лимфоцитах, тромбоцитах, моноцитах, дендритных клетках, врожденных лимфоидных клетках 2-го типа (ILC2), макрофагах [32], вероятно, обеспечивают механизмы участия IgE в развитии иммунологических реакций, связанных не только с атопией. Механизм и причины усиленного образования IgE при неаллергических и непаразитарных инфекциях и в настоящее время до конца не выяснены [33, 34]. Но роль повышенного уровня IgE в развитии иммунопатологических реакций при НС за счет активации клеток-мишеней и выделения ими медиаторов воспаления вероятно. Высокий уровень IgE в крови при НСМИ [35] может быть связан с усилением синтеза и/или может быть обусловлен нарушением процессов переключения синтеза классов Ig [36]. Это не изолированный процесс и поддерживается клеточными механизмами. Участие Т-хелперов в этом процессе определяется их способностью в зависимости от цитокинового окружения, вида антигена, формировать иммунную реакцию по Th1- или по Th2-типу, регулировать синтез IgE за счет выработки соответствующих цитокинов, стимулирующих или подавляющих синтез IgE [33, 37]. Обнаружение изменения спектра цитокинов с увеличением, в частности, IL-4, IL-5, IFNγ, других цитокинов и уровня общего IgE [8, 35, 36, 38] при НС подтверждает их участие в формировании

IgE опосредованного механизма воспаления при НС. Выявленное нами повышение уровня общего IgE у больных с НС без клинических проявлений атопии определяет необходимость изучения патогенетической значимости стимуляции IgE-синтеза при НС. Повышение уровня общего IgE описано при гипер-IgE-иммуноглобулинемических состояниях [39], скрытой сенсibilизации [40, 41], нарушении иммунорегуляции [33], первичном гипер-IgE-синдроме. Проведенная клинико-анамнестическая верификация диагноза НС не выявила таких пациентов в нашей подборке обследуемых больных. Существует мнение, что уровень сывороточного IgE является маркером генетически обусловленного типа иммунной реактивности, отражает ее особенности и может быть связан с тяжестью клинических проявлений, в частности при вирусных инфекциях [34].

Высокая инфицированность ВГ, их непосредственный цитопатический эффект и/или опосредованный через иммунологические механизмы — Т-киллеры, НК [28, 29], ЦИК [22] делает вероятным участие ВГ в формировании иммунопатологии при НС. Таким образом, иммунопатогенез НС сложен и многокомпонентен. В ряде случаев иммунопатогенез включает механизмы иммунопатологических реакций по типу гиперчувствительности немедленного типа, что проявляется высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови. Влияние ВГ на иммунопатогенез НС обусловлено свойствами ВГ и их иммунноопосредованным действием, о чем свидетельствует динамика гуморального противогерпетического иммунитета при НС.

Зарегистрированные нами изменения иммунологических параметров, в сочетании с характером биохимических показателей, указывают на патогенетическую значимость иммунноассоциированного механизма повреждения базальной мембраны нефрона с нарушением ее барьерной функции, что проявляется протеинурией — главным симптомом НС.

Таким образом, полученные данные позволяют выделить иммунологические сдвиги при нефротическом синдроме у детей, вероятно, IgE-опосредованные и связанные с герпесвирусной инфекцией, что может иметь принципиально важное значение не только для диагностики, но и оптимизации терапии этих состояний.

**ВЫВОДЫ:**

1. Развитие НС сопровождается формированием дисфункции иммунной системы, что проявляется дисбалансом субпопуляций лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, снижением резервного потенциала фагоцитов, выраженность которых сопряжена со стадией патологического процесса.
2. Увеличение уровня общего IgE, сопряженность его выраженности со стадией НС и возрастом пациента предполагает участие IgE-опосредованного механизма в иммунопатогенезе НС.
3. Высокая ассоциированность НС и ГВИ, динамика формирования противогерпетического иммунитета может свидетельствовать о влиянии ВГ на иммунопатогенез НС.
4. Сопоставление показателей иммунограммы, уровня общего IgE и противогерпетического гуморального иммунитета позволяет выделить иммунологические IgE-опосредованные и ГВ-ассоциированные фенотипы НСМИ. Расшифровка этих механизмов, их диагностическая, прогностическая значимость, возможность оптимизации терапии сложного и многогранного процесса, каким является НС, требуют своего дальнейшего углубленного изучения.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Баранов А.А., Сергеева Т.В. Амбулаторная нефрология. М., ПедиатрЪ, 2016. 200 с. [Baranov A.A., Sergeeva T.V. Ambulatornaya nephrologiya. M. Pediatr 2016. 200p. (In Russ.)]
2. Бельмер С.В., Малкоч А.В. Нефротический синдром у детей: определение и принципы терапии. Лечащий врач. 2004. № 9. С. 1–4. [Belmer S.V., Malkoch A.V. Nephroticheskiy sindrom u detey: opredelenie i printsipi terapii. Lechashchiy vrach 2004.9.P.1-4 (In Russ.)]
3. Игнатова М.С. Алгоритм лечения нефротического синдрома при первичном гломерулонефрите у детей: пособие для врачей. 2001, 24 с. [Ignatova M.S. Algoritm lecheniya nephroticheskogo sindroma pri pervichnom glomerulonephrite u detei: posobie dlya vrachei. 2001. 24 p. (In Russ.)]
4. Лойман Э., Цыгин А.Н., Саркисян А.А. Детская нефрология. Практическое руководство. М., Литера, 2010. 370 с. [Loyman E., Tsygin A.N., Sarkisyan A.A. Detskaya nephrologiya. Prakticheskoe rukovodstvo. M. Litera 2010. 370 p. (In Russ.)]
5. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. М., ГЭОТАР. Медиа, 2009. 716 с. [Mukhin N.A. Nephrologiya. Natsionalnoe rukovodstvo M. GEOTAR-Media. 2009. 716 p. (In Russ.)]
6. Нефротический синдром у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016. 30 с. [Nephroticheskiy sindrom u detei. Klinicheskie rekomendatsii. - Soyuz pediatrov Rossii. 2016. 30p. (In Russ.)]
7. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18: P. 487–491.
8. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Нефротический синдром в практике педиатра. Руководство для врачей. СПб: Эскулар, 1999, 255 с. [Savenkova N.D., Papayan A.V. Nephroticheskiy sindrom v praktike pediatria. Rukovodstvo dlya vrachei. . SPb. Eskular. 1999. 235p. (In Russ.)]
9. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее - Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; Т 62(6), С. 29–64. [Ignatova V.S., Dlin V.V. Nephroticheskiy sindrom: proshloe, nastoyashchee i budushcheye. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017, T. 62(6). P.29-64 (In Russ.)]
10. Алипов Н.Н. Иммунные болезни почек. — Эффективная медицина, <https://www.rosmedzdrav.ru/xurol/urol-0041.shtml>. [Alipov N.N. Immunnyye bolezni pochek. Effektivnaya meditsina. <https://www.rosmedzdrav.ru/xurol/urol-0041.shtml>. (In Russ.)]
11. Jalanko H. Pathogenesis of proteinuria: lessons learned from nephrin and podocin. *Pediatr Nephrol.* 2003. N 18. – P. 487–491.
12. Prikhodina L., Poltavets N., Galeeva N., Zaklyazminskaya E., Dlin V. Podocin gene (NPHS2) mutations in children with sporadic steroid-resistant nephrotic syndrome. - *Pediatr Nephrol* 2007; N 22(9). - P. 1486.
13. Huber T.B., Simons M., Hartleben B., Sernetz L., Schmidts M., Gundlach E. et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: mutation in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to the lipid raft microdomains. *Hum Mol Genet* 2003, N 12.- P. 3397–3405. DOI:10.1093/hmg/ddg360

14. Koziell A., Grech V., Hussain S., Lee G., Lenkkeri U., Tryggvason K., Scambler P. *Genotype/phenotype correlations of NPHS1 and NPHS2 mutations in nephrotic syndrome advocate a functional inter-relationship in glomerular filtration* - *Hum Mol Genet* 2002; N11: P. 379–388.
15. Landenkari A.-T., Kestila M., Holmberg Ch. *Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS)* - *Kidney Int* 2004; N65: P. 1856–1863.
16. Бархатова Т.В. Распространенность маркеров герпесвирусных инфекций при хронической патологии почек у детей. *Медицинский альманах*. 2011. №6: С. 196–199. [Barkhatova T.V. *Rasprostranennost markerov herpesvirusnykh infektsiy pri khronicheskoy patologii pochek u detei.. Meditsinskiy almanakh* 2011, 6: P. 196-199. (In Russ.)]
17. Лындин А.А. ГВИ и ее роль в поражении почек . *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. №6. С. 69–76. [Lyndin A.A. *GVI i ee rol v porazhenii pochek. - Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2010, 6: P. 69-76 (In Russ.)]
18. Лутощкин И.С. Клинико-патогенетическое значение и тактика лечения персистирующей герпесвирусной инфекции у детей с гормонорезистентным и гормоночувствительным вариантами нефротического синдрома: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 26 с. [Lutoshkin I.S. *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie i taktika lecheniya persistiruyeshey herpesvirusnoy infektsii u detei s gormonrezistentnym i gormonchuvstvitelnymi variantami nephroticheskogo sindroma; avtoreferat diss.kand.med.nauk. M.2005. 26 p.*(In Russ.)]
19. Длин В.В. Вирусассоциированный гломерулонефрит. *Вестник службы крови России*. 2008. №1. С. 37–58. [Dlin V.V. *Virusassotsirovanniy glomerulonephrit. Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2008,1.P.37-38.(In Russ.)].
20. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Роль герпесвирусной инфекции при гломерулонефрите и нефротическом синдроме у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. № 62 (1). С. 19–25. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. *Rol herpesvirusnoy infektsii pri glomerulonephrite i nephroticheskom sindrome u detey. Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017, 62(1) - P.19-25 (In Russ.)]
21. Игнатова М.С., Длин В.В, Никитина Т.А. и др. Вирусная инфекция Эпштейна – Барр у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита . *Нефрология и диализ*. 2005. Т 7. № 1. С. 70–72 . [Ignatova M.S., Dlin V.V., Nikitina T.A. i dr. *Virusnaya infektsiya Epshtein-Barr u bolnoy s gormonorezistentnym nephroticheskim sindromom: etiologicheskii faktor ili faktor progressirovaniya glomerulonephrita. Nephrologia i dializ* -2005. T.7. 1.P.70-72.(In Russ.)]
22. Dossier C., Sellier-Leclercq A.L., Rousseau A., Michel Y., Gautheret-Dejean A., Englander M. et al. *Prevalence of herpesviruses at onset of idiopathic nephritic syndrome* - *Pediatr Nephrol*. 2014. V. 29. N. 12. P. 2325–2331.
23. Нечепоренко Н.В., Савенкова Н.Д., Калинина Н.М. Клинико-иммунологическая характеристика и терапия нефротического синдрома, ассоциированного с герпесвирусной инфекцией типов 1, 2, 4, 5 у детей с атопией. *Нефрология*. 2016. Т. 20. № 3. С. 69–77. [Necheporenko N.V., Savenkova N.D., Kalinina N.M. *Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika i terapiya nephroticheskogo sindroma, assotsirovannogo s herpesvirusnoy infektsiey tipov 1,2,4,5 u detey s atopiey. Nephrologiya* 2016.T.20,№3 P.69-77 (In Russ.)]
24. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей . *Руководство для врачей под ред. А.И. Кусельмана*. Ульяновск, УлГУ, 2017. 280 с. [Kuselman A.I., Solov'eva I.L., Cherdantsev A.P. *Herpesvirusniye infektsii u detey. Rukovodstvo dlay vrachey pod red. A.I. Kusel'mana. Ul'yanovsk, UlGU-* 2017. 280 p. (In Russ.)]
25. Беловолова Р.А., Маврина Л.В., Беловолова Е.В., Овсянникова Л.Ф. Герпесвирусные инфекции у детей с хронической патологией почек. *Новости «Вектор-Бест»*, 2017. № 4 (86). С. 2–4. [Belovolova R.A., Mavrina L.V., Belovolova E.V., Ovsyannikova L.F. *Herpesvirusnaya infektsia u detei s khronicheskoy patologiey pochek. Novosti "Vektor-Best"* 2017;4(86).P.2-4 (In Russ.)]



26. Ярилин А.А. Основы иммунологии Учебник. М «Медицина.» , 1999. С. 169-434 [Yarilin A.A. *Osnovy immunologii. Uchebnik..M.'Meditsina'* 1999. P.169-434 (In Russ.)].
27. Wenderfer S.E. Viral-associated glomerulopathies - *Pediatr Nephrol.* 2015; N 30: (11). P. 1929–1938.
28. Berns J.S., Blum R.D. Viral nephropathies: core curriculum - *Am J Kidney Dis* 2008; N 52: (2): P. 370–381. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.01.036.
29. Faulhaber J.R., Nelson P.J. Virus-induced cellular immune mechanisms of injury to the kidney. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2007; *Suppl.* (1): P. 2–5.
30. Тотолян А.А. Иммуноглобулин Е: структура, продукция, биологические эффекты и диагностическое использование. *Аллергология*, 1998, № 2, С. 4–7. [Totolyan A.A. *Immunoglobulin E: struktura, produktsiya, biologicheskie efekty i diagnosticheskoe ispol'zovanie. Allergologiya* 1998; 2. P.4-7 (In Russ.)]
31. Katoh N., Kraft S., Wessendorf J.H., Bieber T. The high-affinity IgE receptor (FcεRI) blocks apoptosis in normal human monocytes - *J Clin Invest*, 2000, Vol.105. P. 183–190.
32. Delespesse G., Sarfati M., Wu C.Y., Fournier S., Letellier M. The low affinity receptor for IgE - *Immunol Rev.* 1992. V. 125. P. 77–97.
33. Гушчин И.С. Ключевые звенья аллергического процесса, уязвимые для фармакологического воздействия. *Физиология и патология иммунной системы.* 2004, № 1, С. 36–43. [Gushchin I.S. *Kluchevyye zveniya allergicheskogo protsessa, uязvimiye dlya farmakologicheskogo vozdeystviya. Phiziologiya i patologiya immunnouy sistemi.* 2004;1. P.36-43.(In Russ.)]
34. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: биологическая роль при инфекционных заболеваниях. *Медицинская иммунология.* 2002, Т. 4, № 4–5, С. 515–534. [Zheleznikova G.F. *Immunoglobulin E: biologicheskaya rol' pri infektsionnykh zabolovaniyakh. Meditsinskaya immunologiya.* 2002;t.4;4-5.P. 515-534. (In Russ.)]
35. Тур И.И., Савенкова Н.Д., Назаров П.Г. и др. Сравнительное исследование IgE-антител, интерлейкина-4, гамма-интерферона в крови у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями и атопическим дерматитом. *Нефрология.* 2007, № 4, С. 69–74. [Tur I.I., Savenkova N.D., Nazarov P.G. i dr. *Sravnitelnoye issledovaniye IgE-antitel, interleikina-4, gamma-interferona v krovi u detey s nephroticheskim sindromom s minimalnimi izmeneniyami i atopicheskim dermatitom. Nephrologiya* 2007;4.P.69-74.(In Russ.)]
36. Федичева Н.А., Ханферян Р.А., Агаева З.А. Прогностическая оценка уровня IgE и цитокинового баланса при хроническом нефрите. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2009. № 7, С. 151–154. [Fedicheva N.A., Khanferyan R.A., Agaeva Z.A. *Prognosticheskaya otsenka urovnya IgE i tsitokinovogo balansa pri khronicheskom nephrite. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik.* 2009;7. P.151-154. (In Russ.)]
37. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал.* 2017;14;1-1. С. 194-196. [Churyukina E. V., Sizyakina L. P. *Patogeneticheskiye aspekti formirovaniya razlichnix variantov bronchial'noi asthmy. Russian Allergological Journal.* 2017;14(1-1). P.194-196. (in Russ.)]
38. Кокрякова Н.Н. Патогенетические особенности различных клинико-морфологических вариантов хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 2005, Т. 9. № 1, С. 58–62. [Kokryakova N.N. *Patogeneticheskiye osobennosti razlichnykh variantov khronicheskogo glomerulonephrita. Nephrologiya .* 2005;9;1. P.58-62. (In Russ.)]
39. Бочарова К.А. Дифференциальная диагностика гипер-IgE-синдрома (синдром Иова) и гипер-IgE-состояний. *Международный научно-исследовательский журнал. Медицинские науки.* 2012. 11. С. 68–71. [Bocharova K.A. *Differentsialnaya diagnostika giper-IgE-sindroma (sindrom Iova) i giper-IgE-sostoyaniy. Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. Meditsinskiye nauki.* 2012;11. P.68-71. (In Russ.) ]
40. Зурочка А.В., Хайдуков С.В, Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в медицине и биологии.-Екатеринбург, 2013. С. 155–212. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chershnev V.A. *Protochaya citometriya v meditsine i biologii. Ekaterinburg,* 2013. P.155-212. (In Russ.)].

41. *Порядин Г.В., Шарпань Ю.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М. Патофизиологические и клинико-диагностические аспекты латентной сенсibilизации. Лечебное дело. 2010, № 1. С. 88–92. [Poryadin G.V., Sharpan Yu.V., Orshanko A.M., Salmasi Zh.M. Patofiziologicheskiye i kliniko-diagnosticheskiye aspekty latentnoy sensibilizatsii. Lechebnoe delo. 2010 ;1. P.88-92. (In Russ.)]*
42. *Беловолова Р.А., Маврина Л.В., Домбаян С.Х. Возрастные особенности, структура герпесвирусной инфицированности и ее роль при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и почек у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018, № 3 (54). С. 21–30. [Belovolova R.A., Mavrina L.V., Domboyan S.Kh. Vozrastniye osobennosti. Struktura herpesvirusnoy infitsirovannosti i yee rol' pri khronicheskikh vospalitelnykh zabolevaniyakh kischechnika i pochek u detei. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2018;3(54): P.21-30. (In Russ.)]*

# Гипертрофические и полипозные изменения синоназальной слизистой оболочки у детей с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-35-43

Н.И. Ерусланкин<sup>1</sup>, А.А. Вагина<sup>1</sup>, С.В. Красильникова<sup>1,2</sup>, А.А. Храмов<sup>3</sup>, В.А. Булгакова<sup>4,5</sup>,  
И.И. Балаболкин<sup>4</sup>, Т.И. Елисеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия;

<sup>3</sup> ГБУЗ НО «Детская городская поликлиника № 32», г. Нижний Новгород, Россия;

<sup>4</sup> ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия;

<sup>5</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва, Россия

*Введение.* Гипертрофические и полипозные изменения синоназальной слизистой оболочки (ССО) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР) негативно влияют на течение этих заболеваний. Дебют их формирования может наблюдаться уже в детском возрасте, но точная информация о течении данной патологии у детей с БА и АР в настоящее время отсутствует. Не изученными являются также и особенности системной иммунной регуляции у этих пациентов. Цель исследования. Изучить влияние гипертрофических и полипозных изменений ССО на клинические характеристики АР у детей с БА и на их взаимосвязь с содержанием сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и E. Материалы и методы. Обследовано 137 пациентов с атопической БА и АР в возрасте 10,0 [7,0; 13,0] лет, из них мальчиков — 75,2% (103/137). Пациентам проводили рутинный осмотр ЛОР-органов и видеоэндориноларингоскопию, по показаниям — КТ околоносовых пазух. Определение содержания общего IgE, а также IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом «ВекторБест» (Россия). Результаты. У 19,7% (27/137) детей выявлены изменения ССО в виде локальной гипертрофии медиальной поверхности носовых раковин, у 10,9% (15/137) полипозные изменения ССО. Данные изменения ССО статистически значимо чаще встречались у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР ( $\chi^2=57,7$ ;  $p<0,001$ ). Содержание сывороточного общего IgE было сопоставимо у детей с отсутствием и наличием синоназальной гипертрофии ( $p=0,65$ ), так же как и сывороточного IgM ( $p=0,74$ ). При этом содержание сывороточного IgA у детей с синоназальной гипертрофией неожиданно оказалось статистически значимо выше ( $p=0,024$ ), а содержание сывороточного IgG имело отчетливую тенденцию к повышению ( $p=0,053$ ) по сравнению с детьми, не имевшими гипертрофических изменений ССО. Заключение. Течение АР у детей с БА может сопровождаться формированием гипертрофических и полипозных изменений ССО, которые ассоциированы с более тяжелым течением АР и с повышенной экспрессией синоназальных симптомов. У детей с гипертрофическими изменениями ССО выявлен статистически значимо более высокий уровень общего сывороточного IgA по сравнению с детьми, не имеющими гипертрофии ССО. По-видимому, пациенты с БА и АР, имеющие гипертрофические изменения ССО, имеют уникальный системный иммунологический профиль, требующий серьезного изучения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, дети.

**Для цитирования:** Ерусланкин НИ, Вагина АА, Красильникова СВ, Храмов АА, Булгакова ВА, Балаболкин ИИ, Елисеева ТИ. Гипертрофические и полипозные изменения синоназальной слизистой оболочки у детей с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 1 (64): 35-43. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-35-43>.

## Для корреспонденции:

Елисеева Татьяна Ивановна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

ORCID ID: 0000-0002-1769-3670

Адрес: Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Минина и Пожарского пл., 10/1

E-mail: eliseevati@yandex.ru

## For correspondence:

Tatyana I. Eliseeva — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «PIMU» of the Ministry of Health of Russia

ORCID ID: 0000-0002-1769-3670

Address: Minin and Pozharsky square, 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

E-mail: eliseevati@yandex.ru

# Hypertrophic and polyposis changes in the sinonasal mucosa in children with atopic bronchial asthma and allergic rhinitis

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-35-43

N.I. Eruslankin<sup>1</sup>, A.A. Vagina<sup>1</sup>, S.V. Krasilnikova<sup>1,2</sup>, A.A. Khramov<sup>3</sup>, V.A. Bulgakov<sup>4,5</sup>,  
I.I. Balabolkin<sup>4</sup>, T.I. Eliseeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> FSBEI HE «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup> FSBSI «Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences», Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>3</sup> GBUZ NO «Children's City Polyclinic № 32», Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>4</sup> FSAU «National Medical Research Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>5</sup> FSAEI HE «Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University)», Moscow, Russia

*Introduction. Hypertrophic and polyposis changes in the sinonasal mucosa (SNM) in patients with bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR) negatively affect the course of these diseases. The debut of their formation can be observed already in childhood, but there is currently no precise information about the course of this pathology in children with BA and AR. The features of systemic immune regulation in these patients are also not studied. Purpose of the study. To study the effect of hypertrophic and polyposis changes in SNM on the clinical characteristics of AR in children with BA and on their relationship with the content of serum immunoglobulins A, M, G and E. Materials and methods. We examined 137 patients with atopic BA and AR at the age of 10.0 [7.0; 13.0] years, of which boys – 75.2% (103/137). Patients underwent routine examination of ENT organs and video endorhinolaryngoscopy, if indicated – CT scan of the paranasal sinuses. Determination of the content of total IgE, as well as IgA, IgM, IgG in blood serum was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay "VectorBest" (Russia). Results. In 19.7% (27/137) children, changes in SNM were revealed in the form of local hypertrophy of the medial surface of the turbinates, in 10.9% (15/137) polyposis changes in SNM. These changes in SNM were statistically significantly more frequent in patients with moderate and severe AR ( $\chi^2=57.7$ ;  $p<0.001$ ). The content of serum total IgE was comparable in children with the absence and presence of sinonasal hypertrophy ( $p=0.65$ ), as well as in serum IgM ( $p=0.74$ ). At the same time, the serum IgA content in children with sinonasal hypertrophy unexpectedly turned out to be statistically significantly higher ( $p=0.024$ ), and the serum IgG content had a clear tendency to increase ( $p=0.053$ ) compared with children who did not have hypertrophic changes in SNM. Conclusion. The course of AR in children with BA may be accompanied by the formation of hypertrophic and polyposis changes in the SNM, which are associated with a more severe course of AR and with an increased expression of sinonasal symptoms. Children with hypertrophic changes in SNM were found to have a statistically significantly higher level of total serum IgA compared with children without SNM hypertrophy. Apparently, patients with BA and AR with hypertrophic changes in SNM have a unique systemic immunological profile that requires serious study.*

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, children.

**For citation:** Eruslankin NI, Vagina AA, Krasilnikova SV, Khramov AA, Bulgakova VA, Balabolkin II, Eliseeva TI. Hypertrophic and polyposis changes in the sinonasal mucosa in children with atopic bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2021; 1 (64): 35-43. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-35-43>.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), включая аллергический ринит (АР) и аллергический риносинусит, являются наиболее частыми коморбидными состояниями у пациентов с атопической бронхиальной астмой (БА) и могут оказывать негативное влияние на ее течение [1]. В связи с этим современные согласительные документы рекомендуют выполнять оценку состояния ВДП на всех этапах терапии БА [2]. Ведущим патогенетическим механизмом формирования как БА, так и АР является аллергическое воспаление [3, 4]. Персистирующее аллер-

гическое воспаление нередко приводит к патологическому ремоделированию и формированию гипертрофических изменений синоназальной слизистой оболочки (ССО) и образованию полипов синоназальной зоны [5]. Это, в свою очередь, усугубляет синдром назальной обструкции, серьезно ухудшает качество жизни пациентов и оказывает негативное влияние на достижение контроля БА [6, 7]. Предполагается, что воспаление, провоцирующее данные патологические изменения, может иметь мультифакторальный генез [8]. Так, например, на формирование гипертрофии слизистой оболочки носа

может оказывать влияние не только длительное неконтролируемое течение воспалительного процесса, провоцируемое аллергенами, но и изменение аэродинамической нагрузки (искривление носовой перегородки и другие нарушения анатомии полости носа) [9, 10]. Следует отметить, что патогенетические механизмы и факторы риска патологического ремоделирования структур ВДП у пациентов с БА пока окончательно не установлены.

В настоящее время превалирует мнение, что гипертрофические и гиперпластические изменения ССО наблюдаются преимущественно у лиц в возрасте старше 40 лет [6]. Однако как наши собственные исследования, так и некоторые литературные данные свидетельствуют о том, что дебют формирования гипертрофических и гиперпластических изменений ССО может наблюдаться уже в детском возрасте, хотя точная информация о распространенности данной патологии у детей и о влиянии ее на течение АР в настоящее время отсутствует [1, 11, 12].

При этом, по мнению Е.П. Карповой и соавторов, у детей формирование полипозных изменений СО носа и параназальных синусов обусловлено, главным образом, наличием АР [11]. Так как современная концепция патогенеза АР основывается на ведущей роли IgE-опосредованного воспаления, то пристальный интерес исследователей к изучению содержания данного иммуноглобулина как в системных, так и в органоспецифических биосубстратах понятен. Высокие уровни общего IgE обнаружены в тканях полипов у взрослых пациентов с атопией [13, 14], продемонстрирована взаимосвязь уровней локального и системного IgE у этих пациентов [15]. Однако иммунный ответ при АР, сочетающимся с гипертрофическими и гиперпластическими изменениями ССО, является, по-видимому, многогранным [16], что объясняет современный интерес и к определению других классов иммуноглобулинов при данной патологии [17, 18]. В частности, пристальное внимание приковано к определению уровня как секреторного, так и общего IgA в сыворотке, в назальном секрете, в тканях полипов и в иных биосубстратах у этих пациентов [18–20]. Результаты данных исследований довольно противоречивы. Так, по мнению Н. Aazami и соавторов, в тканях полипов эозино-

фильная инфильтрация ассоциирована со снижением содержания IgA, тогда как сывороточные уровни общего и секреторного IgA не имеют различий у взрослых пациентов с полипами и без и у здоровых [19]. В тоже время в работе R. Veloso-Teles и соавторов отмечена тенденция к повышению уровня сывороточного IgA у пациентов с назальными полипами по сравнению со здоровыми [20]. В детской популяции содержание локальных и сывороточных иммуноглобулинов у пациентов с гипертрофическими изменениями ССО при АР еще менее изучено, так как даже само наличие полипозных изменений ССО у детей признается не всеми авторами.

**Цель исследования** — изучить влияние гипертрофических и полипозных изменений ССО на клинические характеристики АР у детей с БА и на их взаимосвязь с содержанием сывороточных иммуноглобулинов А, М, G и E.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи нами выполнено пилотное нерандомизированное одноцентровое обсервационное исследование. В работе учитывались требования Хельсинкской декларации (2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей детей в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В исследование были включены 137 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет (медианный возраст — 10,0 [7,0; 13,0] лет, из них мальчиков — 75,2% (103/137), девочек — 24,8% (34/137), находившихся на лечении по поводу атопической БА и АР в детской городской клинической больнице № 1 Н. Новгорода в 2017–2020 гг.

Критерием включения служил диагноз БА, поставленный в соответствии с действующими международными и национальными согласительными документами, и наличие у пациента синоназальных жалоб [2]. Критериями исключения было наличие острых инфекционных заболеваний и лихорадки, сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов и онкологических заболеваний, а также

пероральный прием глюкокортикоидов [21]. Диагноз и тяжесть БА были установлены лечащим врачом в соответствии с имеющимися на тот период рекомендациями [2]. Всем детям были выполнены общеклиническое обследование и оценка сенсибилизации методом определения IgE-специфических антител или методом кожных тестов к основным аллергенам, сенсибилизация к которым характерна для Волго-Вятского региона России [22]. Все дети были осмотрены опытным оториноларингологом. Пациентам проводили рутинный осмотр ЛОР-органов, видеоэндориноларингоскопию с применением гибкой оптики — фиброназофаринголарингоскопа Atmos (Atmos, Германия) с наружным диаметром 3,2 мм, по показаниям — КТ околоносовых пазух. Для оценки выраженности назальных симптомов использовали шкалу Total Nasal Symptom Score (TNSS) [23]. Количественную оценку уровня контроля БА проводили с помощью теста Asthma control questionnaire-5 (ACQ-5) [24].

Пациентам было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее в т.ч. определение уровней общего IgE и IgA, IgM, IgG в сыворотке крови иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе ALISEI Quality system (Италия) с использованием тест-системы «ВекторБест» (Россия).

Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion, v. 16.1.17. Для количественных признаков с целью определения нормальности выборки были рассчитаны стандартизированная асимметрия (standardized skewness) и стандартизированный эксцесс (standardized kurtosis). Если рассчитанные значения этих показателей выходили за пределы диапазона  $-2...+2$ , то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Для выборки основного анализируемого параметра — содержания IgE в сыворотке — получены значения стандартизированной асимметрии и стандартизированного эксцесса более  $+2$ . Таким образом, данная выборка отлична от нормальной, в дальнейшем для определения различий между группами были использованы непараметрические критерии. Различия между двумя группами определяли с использова-

нием W-критерия Вилкоксона (Манна — Уитни) — сравнение медиан двух выборок. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — значения первого и третьего квартилей. Для сравнения медиан нескольких групп применяли тест Краскела — Уоллиса (критерий KW). Взаимосвязь между параметрами оценивали с использованием ранговой корреляции (r) Спирмена. Различия между качественными признаками анализировали с помощью критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов. Медианный возраст обследованных детей составил 10,0 [7,0; 13,0] лет, мальчики и девочки были сопоставимы по возрасту,  $p=0,86$ . У всех обследованных пациентов с atopической БА в ходе оториноларингологического и аллергологического обследования был установлен диагноз АР. У 6,6% (9/137) детей было выявлено легкое течение АР, у 71,5% (98/137) — АР средней степени тяжести, тяжелое течение наблюдалось у 21,9% (30/137) больных.

АР у большинства пациентов, 92,0% (126/137), характеризовался персистирующим течением, интермиттирующее течение было отмечено у 8,0% (11/137) детей. Обострение АР имело место у 70,8% (97/137) обследованных и АР в стадии ремиссии диагностирован у 29,2% (40/137) пациентов.

По результатам видеоэндоскопического обследования у 30,7% (42/137) детей выявлены гипертрофические и гиперпластические изменения ССО носа различной степени выраженности: от локальной гипертрофии медиальной поверхности носовых раковин ( $n=27$ ) до полипозных изменений, распространявшихся на околоносовые пазухи ( $n=15$ ). Пациенты с гипертрофическими и полипозными изменениями ССО составили группу 2 и далее обозначены как пациенты с гипертрофическими изменениями ССО. Пациенты без гипертрофических изменений ССО составили группу 1. Пациенты группы 2 были статистически значимо старше, чем пациенты группы 1, медианный возраст пациентов в данных группах составил, соответственно, 11,0 [9,0; 15,0] лет и 8,6 [7,0; 12,0] лет,  $p=0,0003$ .

**Табл. 1.** Взаимосвязь гипертрофических изменений синоназальной слизистой оболочки с тяжестью аллергического ринита у детей с бронхиальной астмой

Тяжесть течения АР	Гипертрофические изменения ССО		Всего
	отсутствуют	имеются	
Легкая	100% (9/9)	0% (0/9)	9
Средней тяжести	83,7% (82/98)	16,3% (16/98)	98
Тяжелое	13,3% (4/30)	86,7% (26/30)	30
Всего	95	42	137
Статистика	$\chi^2=62,2$ , $p<0,0001$		

Гендерных различий у пациентов с наличием и отсутствием гипертрофии СО в нашем исследовании не выявлено ( $\chi^2=2,7$ ;  $p=0,1$ ).

Течение АР у детей с гипертрофическими изменениями ССО в 38,1% (16/42) случаев было среднетяжелым, у 61,9% (26/42) — тяжелым. Среди пациентов с легким течением АР гипертрофических изменений ССО не выявлено. Таким образом, гипертрофические изменения ССО статистически значимо чаще встречались у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АР ( $\chi^2=57,7$ ;  $p<0,001$ ), табл. 1.

Аномалии внутриносовых структур (АВНС), преимущественно в виде искривлений носовой перегородки, были выявлены у 65,7% (90/137) детей. При этом среди детей, имевших гипертрофические изменения ССО, АВНС имели место у 88,1% (37/42) пациентов, тогда как среди детей с отсутствием гипертрофических изменений ССО встречаемость АВНС была статистически значи-

мо ниже и составила 55,8% (53/95) пациентов,  $p=0,0002$ .

Следует также отметить, что наличие гипертрофических изменений ССО оказывало существенное негативное влияние на выраженность назальных симптомов у детей, определенных по шкале TNSS, табл. 2. У пациентов без гипертрофических изменений ССО медианные значения TNSS составили 5,0 [3,0; 7,0] баллов, а у детей с наличием синоназальной гипертрофии 8,0 [5,0; 9,0] баллов,  $p=0,004$ .

Содержание сывороточного общего IgE было сопоставимо у детей с отсутствием и наличием синоназальной гипертрофии ( $p=0,65$ ), так же как и сывороточного IgM ( $p=0,74$ ). При этом содержание сывороточного IgA у детей с синоназальной гипертрофией неожиданно оказалось статистически значимо выше ( $p=0,024$ ), а содержание сывороточного IgG имело отчетливую тенденцию к повышению ( $p=0,053$ ) по сравнению с детьми, не имевшими гипертрофических изменений ССО.

Анализ корреляционных взаимосвязей между количественной оценкой назальных симптомов по шкале TNSS и содержанием иммуноглобулинов сыворотки с учетом отсутствия или наличия гипертрофии ССО позволил выявить следующие закономерности. У пациентов с АР без синоназальной гипертрофии выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем общего сывороточного IgE и TNSS, имеющая характер тенденции,  $p=0,08$ . При этом взаимосвязь между данными параметрами у пациентов с наличием синоназальной гипертрофии имела

**Табл. 2.** Выраженность назальных симптомов по шкале TNSS и содержание системных иммуноглобулинов E, A, M, G у пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой с учетом отсутствия или наличия гипертрофии синоназальной слизистой оболочки

Показатели	Гипертрофические изменения ССО		Статистика
	отсутствуют	имеются	
Количество пациентов	95	42	—
TNSS (баллы)	5,0 [3,0; 7,0]	8,0 [5,0; 9,0]	$p=0,004$
Имуноглобулин E (МЕ/мл)	162,5 [30,3; 315,0]	119,0 [50,6; 246,0]	$p=0,65$
Количество пациентов	52	23	—
Имуноглобулин A (мг/мл)	1,58 [0,98; 2,07]	2,00 [1,43; 3,75]	$p=0,024$
Имуноглобулин M (мг/мл)	2,05 [1,59; 2,94]	2,04 [1,45; 3,14]	$p=0,74$
Имуноглобулин G (мг/мл)	14,2 [10,55; 18,20]	18,8 [11,10; 24,0]	$p=0,053$

противоположный характер, составив  $R=-0,44$  при  $p=0,03$ . Кроме того, установлена также статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем сывороточного IgA и значениями TNSS. Данная взаимосвязь была статистически значима и значительно выражена у пациентов с наличием синоназальной гипертрофии ( $R=0,57$ ,  $p=0,0056$ ), и значительно менее выражена и имела характер тенденции у пациентов с отсутствием гипертрофических изменений ССО ( $R=0,26$ ,  $p=0,08$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных детей с БА и АР рино-видеоэндоскопическое обследование позволило выявить гипертрофические/гиперпластические изменения ССО почти у трети обследованных пациентов с БА и АР — 30,7% (42/137). При этом у 10,9% (15/137) обследованных нами детей с БА имели место полипозные изменения ССО и у 19,7% (27/137) детей гипертрофические изменения ССО. Литературных данных о встречаемости синоназальной гипертрофии у детей с БА и АР нами не найдено. По результатам исследований Емельяновой М.П. и соавторов среди пациентов отоларингологического кабинета КДЦ ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова ДЗ г. Москвы доля детей с назальными полипами составляла от 0,5 до 1,2% в год. При этом у 78,3% пациентов с назальными полипами имел место АР, и у 32,1% имела место БА [25].

Имеются данные о довольно высокой частоте встречаемости как синоназального полипоза, так и гипертрофии ССО среди взрослых пациентов с БА [26–28]. Это, в совокупности с нашими данными, может свидетельствовать о вероятности дебюта формирования гипертрофических изменений ССО у пациентов с астмой уже в детском возрасте. Дети с наличием синоназальной гипертрофии были ожидаемо статистически значимо старше, чем дети с АР без синоназальной гипертрофии, что согласуется с существующим мнением, что риск формирования полипозных и гипертрофических изменений ССО увеличивается по мере взросления пациентов [6]. Гендерных различий нами выявлено не было, что согласуется с данными Емельяновой М.П. и соавторов [25].

Обращает также на себя внимание, что у подавляющего большинства детей с синоназаль-

ной гипертрофией были выявлены АВНС, доля этих пациентов составила 88,1% (37/42), что статистически значимо выше, чем среди пациентов без синоназальной гипертрофии — 55,8% (53/95),  $p=0,0002$ . Это соответствует литературным данным о том, что изменение аэродинамики при АВНС является важным патогенетическим фактором формирования синоназальной гипертрофии [9, 10, 29].

В выполненном нами исследовании показано также негативное влияние гипертрофических и гиперпластических изменений ССО на течение АР, что проявлялось повышением доли детей со среднетяжелым и тяжелым течением АР ( $p<0,0001$ ) и статистически значимо более высокими значениями шкалы TNSS по сравнению с пациентами с АР без синоназальной гипертрофии,  $p=0,004$ , что подтверждает имеющиеся литературные данные [11, 12, 30, 31].

Результаты исследования сывороточных иммуноглобулинов у детей с БА и АР с учетом наличия или отсутствия синоназальной гипертрофии не выявили различий в содержании общего IgE и IgM. Это может свидетельствовать о потенциально сопоставимом участии иммунных механизмов, ассоциированных с этими иммуноглобулинами, в формировании патологических изменений у пациентов с гипертрофией ССО и без нее. При этом нами получено, что уровень общего сывороточного IgA у пациентов с АР и синоназальной гипертрофией был статистически значимо выше, чем у пациентов без синоназальной гипертрофии. Следует отметить, что в исследовании Н. Aazami и соавторов малых выборок пациентов (группы по 10 человек) также были получены похожие результаты [19]. Уровень сывороточного общего IgA у пациентов с полипами был несколько выше, чем у здоровых, но различия имели характер тенденции при  $p=0,12$ . При этом мы должны принять во внимание малочисленность групп в данном исследовании. Аналогичные данные были получены в исследовании R. Veloso-Teles и соавторов. Они отметили тенденцию к повышению уровня сывороточного IgA у пациентов с назальными полипами по сравнению со здоровыми [20]. Это позволяет полагать, что выявленное нами повышение сывороточного IgA с синоназальной гипертрофией носит неслучайный характер и свидетельствует о



необходимости дальнейших исследований в расширенной группе пациентов с расчетом необходимого размера выборки.

Результаты изучения взаимосвязи выраженности назальных симптомов и содержания сывороточных иммуноглобулинов в настоящем исследовании также оказались неожиданными. У детей с БА и АР без признаков синоназальной гипертрофии получена прямая корреляционная взаимосвязь между значениями шкалы TNSS и уровнем общего IgE в сыворотке крови, имевшая характер тенденции,  $p=0,08$ . В то же время у детей с синоназальной гипертрофией между данными показателями была выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь,  $R=-0,44$  при  $p=0,03$ . По-видимому, полученные результаты согласуются с мнением Q. Li и соавторов, что в процессе самого патологического ремоделирования при формировании синоназальной гипертрофии IgE-зависимые механизмы, возможно, (в отличие от процессов аллергического воспаления) не играют ведущей роли [32]. И в этой связи выявленный нами высокий уровень прямой корреляционной взаимосвязи значений TNSS с уровнем общего сывороточного IgA, составивший  $R=-0,57$  при  $p=0,0056$ , ставит вопрос о необходимости пристального внимания к роли иммуноглобулинов класса А в формировании синоназальной гипертрофии у пациентов с БА и АР детского возраста. Исследований подобного дизайна нами в литературе не найдено, что затрудняет сравнение полученных

нами результатов с литературными данными. Полученные нами результаты согласуются с мнением R.Veloso-Teles и соавторов, что пациенты с БА и АР, имеющие гипертрофические изменения ССО, имеют уникальный системный иммунологический профиль, требующий серьезного изучения [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение АР у детей с БА может сопровождаться формированием гипертрофических и полипозных изменений синоназальной слизистой оболочки, которые ассоциированы с более тяжелым течением АР и с повышенной экспрессией синоназальных симптомов. У детей с гипертрофическими изменениями ССО выявлен статистически значимо более высокий уровень общего сывороточного IgA по сравнению с детьми, не имеющими гипертрофии ССО. Кроме того, у пациентов с синоназальной гипертрофией уровень общего сывороточного IgA имел высокую корреляционную взаимосвязь с клиническими проявлениями ринита, оцениваемыми по шкале TNSS. По-видимому, пациенты с БА и АР, имеющие гипертрофические изменения ССО, имеют уникальный системный иммунологический профиль, требующий серьезного изучения.

## Финансирование

Поддержано НЦМУ «Центр фотоники», при финансировании Министерством науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2020-906.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Красильникова С.В., Елисева Т.И., Попов К.С. и др. Мультиморбидность патологии верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2018, 97(2), 19–26. [Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Popov K.S. et al. Multimorbidity of upper respiratory tract pathology in children with bronchial asthma. *Pediatrics*. 2018, 97(2), 19–26. (In Russ)]. 110/0031-403X-2018-97-2-19-26.
2. GINA r. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. <https://ginasthma.org/gina-reports/>. 2018–2019.
3. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis*. *International forum of allergy & rhinology*. 2018, 8(2), 108–352. Epub 2018/02/14. DOI:10.1002/alr.22073.
4. Красильникова С.В., Туш Е.В., Бабаев С.Ю. и др. Эндоназальная инфракрасная термометрия в диагностике аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа у пациентов с бронхиальной астмой. *Современные технологии в медицине*. 2017, 9(4), 201–208. [Krasilnikova S.V., Tush E.V., Babaev S.Y. et al. *Endonasal Infrared Thermometry for the Diagnosis of Allergic Inflammation of the Nasal*

- Mucosa in Patients with Bronchial Asthma. Sovremennye tehnologii v medicine. 2017, 9(4), 201–208. ] DOI:<http://dx.doi.org/10.17691/stm2017.9.4.25>.*
5. Елисеева Т.И., Туш Е.В., Красильникова С.В., и др. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме (обзор). *Современные технологии в медицине. 2018, 10( 4), 220–234. [Eliseeva T.I., Tush E.V., Krasilnikova S.V., et al. Metabolism of the Extracellular Matrix in Bronchial Asthma (Review). Sovremennye tehnologii v medicine 2018, 10(4), 220–234.] DOI:<http://dx.doi.org/10.17691/stm2018.10.4.25>.*
  6. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020, 58(Suppl S29), 1–464. Epub 2020/02/23. DOI:10.4193/Rhin20.600.*
  7. Bousquet J., Addis A., Adcock I. et al. *Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). The European respiratory journal. 2014, 44(2), 304–323. Epub 2014/06/14. DOI:10.1183/09031936.00014614.*
  8. Michalik M., Samet A., Dmowska-Korobkowska A., Podbielska-Kubera A., Waszczuk-Jankowska M., Struck-Lewicka W., Markuszewski M.J. *An Overview of the Application of Systems Biology in an Understanding of Chronic Rhinosinusitis (CRS) Development. Journal of personalized medicine. 2020, 10(4). Epub 2020/12/02. DOI:10.3390/jpm10040245.*
  9. Kumar L., Belaldavar B.P., Bannur H. *Influence of Deviated Nasal Septum on Nasal Epithelium: An Analysis. Head and neck pathology. 2017, 11(4), 501–505. Epub 2017/05/06. DOI:10.1007/s12105-017-0819-9.*
  10. Крюков А.И., Бондарева Г.П., Нгуен Т.Ф.Т. Аллергический ринит, осложненный гипертрофией слизистой оболочки полости носа: результаты пилотного обсервационного исследования. *РМЖ. 2020, (5), 17–20. [Kryukov A.I., Bondareva G.P., Nguyen T.Ph.T. Allergic rhinitis complicated by hypertrophy of the nasal mucosa: results of a pilot observational study. RMJ. 2020;5:17–20. (In Russ)]*
  11. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулунов Д.А. Полипозный риносинусит у детей. *Вестник оториноларингологии. 2016, 81(2), 70–73. DOI: 10.17116/otorino201681270-73 [Karpova E.P., Emel'yanova M.P., Tulunov D.A. Polypous rhinosinusitis in the children. Vestnik otorinolaringologii. 2016, 81(2), 70–73. (In Russ)] DOI: 10.17116/otorino201681270-73.*
  12. Caimmi D., Matti E., Pelizzo G. et al. *Nasal polyposis in children. Journal of biological regulators and homeostatic agents. 2012, 26(1 Suppl), S. 77–83. Epub 2013/01/11.*
  13. Ba L., Du J., Liu F., Yang F., Han M., Liu S., Lin P., Li H. *Distinct inflammatory profiles in atopic and nonatopic patients with chronic rhinosinusitis accompanied by nasal polyps in Western china. Allergy, asthma & immunology research. 2015, 7(4), 346–358. Epub 2015/05/06. DOI:10.4168/aaair.2015.7.4.346.*
  14. Wang M., Bu X., Luan G. et al. *Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. Clinical and translational allergy. 2020, 10, 26. Epub 2020/07/09. DOI:10.1186/s13601-020-00332-z.*
  15. Ota Y., Ikemiyagi Y., Sato T. et al. *Measuring local immunoglobulin E in the inferior turbinate nasal mucosa in patients with allergic rhinitis. Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology. 2016, 65(4), 396–399. Epub 2016/08/16. DOI:10.1016/j.alit.2016.03.009.*
  16. Scott-Taylor T.H., Axinia S.C., Amin S., Pettengell R. *Immunoglobulin G; structure and functional implications of different subclass modifications in initiation and resolution of allergy. Immunity, inflammation and disease. 2018, 6(1), 13–33. Epub 2017/11/23. DOI:10.1002/iid3.192.*
  17. Нестерова А.В., Нестеров А.С. Иммунопатогенетические особенности аллергического ринита при сочетании с atopической бронхиальной астмой у детей. *Современные проблемы науки и образования. 2012, (5), 8. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6921> (дата обращения: 03.01.2021). [Nesterova A.V., Nesterov A.S. Immunopatogeneticheskiye osobennosti allergicheskogo rinita pri sochetanii s atopicheskoy bronkhial'noy astmoy u detey. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2012, (5), 8. (In Russ)].*
  18. Aazami H., Seif F., Ghalehbaghi B. et al. *Local eosinophils are associated with increased IgA subclass levels in the sinonasal mucosa of chronic rhinosinusitis with polyp patients. Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2020, 16, 30. Epub*

- 2020/05/01. DOI:10.1186/s13223-020-00428-y.
19. Aazami H., Seif F., Ghalehbaghi B. et al. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2018, 32, 94. Epub 2019/02/23. DOI:10.14196/mjiri.32.94.
  20. Veloso-Teles R., Cerejeira R., Roque-Farinha R., Buchwald C.V. Systemic Immune Profile in Patients With CRSwNP. *Ear, nose, & throat journal*. 2019;10.1177/0145561319893163, 145561319893163. Epub 2019/12/06. DOI:10.1177/0145561319893163.
  21. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И. и др. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019, 98(1), 186–192. [Ovsyannikov D.Y., Kuzmenko L.G., Nazarova T.I., Haled M., Frolov P.A., Nguen B.V., Illarionova T.Y. et al. Clinical and laboratory markers of bacterial infection in children of different ages. *Pediatrics*. 2019, 98(1), 186–192. (In Russ)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192
  22. Нилова М.Ю., Туш Е.В., Елисеева Т.И., Красильникова С.В., Халецкая О.В., Попов К.С., Новикова Н.А. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019, 57(2), 17–23. [Nilova M.Y., Tush E.V., Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Khaletskaya O.V., Popov K.S., Novikova N.A. Structure of sensitization to aeroallergenes in children with atopic bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2019, 2(57), 17–23. (In Russ)].
  23. Downie S.R., Andersson M., Rimmer J., Leuppi J.D., Xuan W., Akerlund A., Peat J.K., Salome C.M. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects. *Allergy*. 2004, 59(4), 406–414. Epub 2004/03/10. DOI:10.1111/j.1398-9995.2003.00420.x.
  24. Juniper E.F., Gruffydd-Jones K., Ward S., Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *The European respiratory journal*. 2010, 36(6), 1410–1416. Epub 2010/06/10. DOI:10.1183/09031936.00117509.
  25. Емельянова М.П., Карпова Е.П., Тулунов Д.А. Полипозный риносинусит у детей: эпидемиология и вероятные причины. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017, 1(48), 28–31. [Yemel'yanova M.P., Karpova Ye.P., Tulunov D.A. Polipoznyi rinosinit u detey: epidemiologiya i veroyatnyye prichiny. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2017, 1(48), 28–31. (In Russ)].
  26. Ahmadiafshar A., Farjd H.R., Moezzi F., Mousavinasab N. Nasal polyposis in patients with asthma and allergic rhinitis. *The Journal of laryngology and otology*. 2012, 126(8), 780–783. Epub 2012/06/14. DOI:10.1017/S0022215112000771.
  27. Sharhan S.S.A., Lee E.J., Hwang C.S., Nam J.S., Yoon J.H., Kim C.H., Cho H.J. Radiological comparison of inferior turbinate hypertrophy between allergic and non-allergic rhinitis: does allergy really augment turbinate hypertrophy? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018, 275(4), 923–929. Epub 2018/02/09. DOI:10.1007/s00405-018-4893-8.
  28. Chhabra N., Houser S.M. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011, 44(3), 779–795, xi. Epub 2011/05/31. DOI:10.1016/j.otc.2011.03.007.
  29. Kim T.K., Jeong J.Y. Deviated nose: Physiological and pathological changes of the nasal cavity. *Archives of plastic surgery*. 2020, 47(6), 505–515. Epub 2020/11/26. DOI:10.5999/aps.2020.01781.
  30. Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Geppé N.A. et al. Effect of Nasal Obstructive Disorders on Sinonasal Symptoms in Children with Different Levels of Bronchial Asthma Control. *Canadian respiratory journal*. 2018, 2018, 4835823. Epub 2018/06/02. DOI:10.1155/2018/4835823.
  31. Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Babaev S.Y., Novozhilov A.A., Ovsyannikov D.Y., Ignatov S.K., Kubysheva N.I., Shakhov A.V. Dependence of Anterior Active Rhinomanometry Indices on Nasal Obstructive Disorders in Children with Atopic Bronchial Asthma Complicated by Nasal Symptoms. *BioMed research international*. 2018, 2018, 1869613. Epub 2018/11/08. DOI:10.1155/2018/1869613.
  32. Li Q.C., Cheng K.J., Wang F., Zhou S.H. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? *The Journal of laryngology and otology*. 2016, 130(7), 640–644. Epub 2016/06/09. DOI:10.1017/S0022215116008112.

## Антилейкотриеновые препараты в лечении рецидивирующего ларинготрахеита у детей с аллергическими заболеваниями для профилактики бронхообструкции

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-44-52

А.Г. Чувирова, М.Н. Ярцев

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

*Введение.* Острый ларинготрахеит (ОЛТ) является важной междисциплинарной проблемой. Значение аллергической сенсibilизации при повторных эпизодах ОЛТ у детей требует дальнейшего исследования, а также оказывает влияние на терапевтические алгоритмы.

*Целью* нашего исследования является изучение возможности назначения антилейкотриеновых препаратов (алмонт) у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита для профилактики бронхообструкции.

*Материалы и методы.* Обследовано 120 детей (71 мальчик и 49 девочек) с повторными эпизодами ОЛТ на начало наблюдения в возрасте 3–9 лет (80 детей в возрасте 3–6 лет и 40 детей в возрасте 7–9 лет). Аллергодиагностика включала: сбор аллергологического анамнеза, постановку кожных проб (prick-тестов), определение общего и специфических сывороточных IgE. I группа — 80 детей (52 мальчика и 28 девочек), в составе которой 40 детей с АЗ (Ia группа) и 40 детей без аллергических заболеваний (АЗ) (Iб группа) получали традиционную терапию по стандартам. II группа — 40 человек (19 мальчиков и 21 девочка с АЗ дополнительно получали монтелукаст (алмонт) курсами вне обострения ОЛТ. Группы были сходны по полу, возрасту и АЗ. Дети наблюдались у аллерголога в течение 5 лет.

*Результаты.* В Ia группе диагностированы следующие АЗ: КАР/САР у 40 (100%) детей, АтД у 20 (50%), сочетание КАР/САР и АтД у 10 (25%) детей. Во II группе спектр и степень тяжести АЗ были сходными на начало наблюдения: у 40 (100%) детей КАР/САР, у 22 (55%) — АтД и у 12 (27,5%) — сочетание КАР/САР и АтД. Уровень общего IgE у детей колебался от 50 до 2000 МЕ/мл в Ia и от 70 до 1500 МЕ/мл во II группе, отмечена полисенсibilизация (бытовые, пыльцевые, грибковые аллергены); при этом спектр сенсibilизации был сходным, грибковая сенсibilизация не доминировала. В Iб группе АЗ не диагностированы, сенсibilизация не определена.

Через 3 года лечения и наблюдения выделены дети с повторными эпизодами ОЛТ в сочетании с бронхиальной астмой (БА) или в сочетании с бронхитом с бронхообструктивным компонентом. У пациентов с АЗ число эпизодов ОЛТ и частота БА в Ia группе достоверно выше в сравнении со II группой, получавшей монтелукаст. Через 3 года число детей без эпизодов ОЛТ в год достоверно выше во II группе в сравнении с Ia и Iб группами. В группах детей, не получавших монтелукаст (алмонт), достоверно выше число пациентов с положительной пробой на «скрытый бронхоспазм» и снижением показателя ОФВ1, а также число эпизодов «свистящего дыхания», длительность кашля.

*Выводы.* За 3 года лечения и мониторинга наблюдается формирование БА у 13 (32,5%) детей с АЗ, не получавших, и у 6 (15%) детей с АЗ, получавших монтелукаст, разница достоверна. Назначение монтелукаста (алмонт) в комплексном лечении приводит к достоверному уменьшению числа эпизодов ОЛТ и бронхообструкции в год, длительности кашля и числа эпизодов «свистящего» дыхания. У детей с ОЛТ и АЗ (КАР/САР, АтД) выявлены: полисенсibilизация (бытовые, пыльцевые, грибковые аллергены), повышение общего и специфических сывороточных IgE, что может способствовать развитию бронхообструкции и БА. Детям с повторными эпизодами ОЛТ в сочетании с сопутствующими АЗ, семейным анамнезом, отягощенным по атопии, рекомендуется наблюдение аллерголога.

**Ключевые слова:** аллергическая сенсibilизация, аллергодиагностика, рецидивирующий ларинготрахеит, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром, антилейкотриеновые препараты..

**Для цитирования:** Чувирова АГ, Ярцев МН. Антилейкотриеновые препараты в лечении рецидивирующего ларинготрахеита у детей для профилактики бронхообструкции. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 64 (1): 44-52. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-44-52>.

### Для корреспонденции:

Чувирова Анастасия Геннадьевна, врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

ORCID ID: 0000-0002-5524-5406

Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24

E-mail: anastasia.chouvirova@gmail.com

### For correspondence:

Anastasia G. Chuvirova, allergist-immunologist of SSC «Institute of Immunology FMBA», Moscow, Russia

ORCID ID: 0000-0002-5524-5406

Address: Kashirskoe shosse, 24, Moscow, 115478, Russia

E-mail: anastasia.chouvirova@gmail.com

# Antileukotriene drugs in complex treatment of recurrent laryngotracheitis in children with allergic diseases for prevention of lower respiratory airways obstruction

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-44-52

A.G. Chuvirova, M.N. Yartsev

SSC «Institute of Immunology FMBA», Moscow, Russia

We studied the possibility of prescribing antileukotriene drugs in children with recurrent laryngotracheitis for the prevention of bronchial obstruction. Examined 120 children (71 boys and 49 girls) with recurrent laryngotracheitis at the age of 3–9 years at the beginning of observation. Allergic diseases (allergic rhinitis, atopic dermatitis) were diagnosed in 80 children, divided into groups Ia and II of 40 people, respectively, before inclusion in the study. The level of total serum IgE in children ranged from 50 to 2000 IU/ml, polysensitization was noted (to household, pollen, fungal allergens). Patients of the I-st group received therapy according to the standards of treatment for obstructive laryngotracheitis. Group II, consisting of 40 patients with allergic diseases, additionally received 2 months montelukast courses trice a year, in periods without episodes of recurrent laryngotracheitis. For 3 years of follow-up, it was possible to determine groups of children with recurrent laryngotracheitis in combination with repeated bronchitis with obstructive component (50%), some of patients were diagnosed with mild intermittent bronchial asthma (21,9%). The formation of bronchial asthma was observed in children with allergic diseases who did not receive montelukast - in 32% of patients, and in 15% of children who received montelukast, the difference is reliable. Prescription of montelukast for children with recurrent laryngotracheitis in combination with allergic diseases, family history of atopy, and the monitoring of an allergist are recommended.

**Key words:** atopic sensitization, allergic diagnosis, recurrent laryngotracheitis, bronchial asthma, antileukotriene drugs.

**For citation:** Chuvirova AG, Yartsev MN. Antileukotriene drugs in treatment of recurrent laryngotracheitis in children with allergic diseases for prevention of lower respiratory airways obstruction. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 64 (1): 44-52. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-44-52>.

## ВВЕДЕНИЕ

Острый обструктивный ларингит (ООЛТ) (МКБ-10 — J05.0) и острый ларинготрахеит (ОЛТ) (МКБ-10 — J04.2) чаще встречаются у детей в возрасте от 1 года до 7 лет. Этиологическое значение для его возникновения имеют вирусы (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации), способствующие формированию воспаления в подскладочном отделе гортани, что сопровождается «лающим» кашлем и стенотическим дыханием [1–4]. Обструкция верхних отделов респираторного тракта, наблюдаемая у 20–40% пациентов, а в ряде случаев и повторные вирусные инфекции, являются факторами риска для формирования бронхиальной астмы (БА) [5]. ОЛТ может сочетаться с трахеитом и обструктивным бронхитом («свистящий» бронхит). У большинства детей рецидивы или повторные эпизоды ОЛТ заканчиваются к 7-летнему возрасту [6]. По данным зарубежных исследований, повторные эпизоды ОЛТ, ларинготрахеобронхит встречаются у 40% детей

раннего возраста, симптоматика прекращается у 60–70% в 8–14 лет [7]. Риск развития БА отмечен при повышении уровня общего IgE, выявлении сенсibilизации к пыльцевым, ингаляционным, бытовым аллергенам, а также при наличии сопутствующих аллергических заболеваний (АтД, САР, персистирующий АР, БА), в том числе у родственников, особенно по линии матери [6]. В ряде исследований показано, что у детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями (рино-синцитиальный вирус и другие) сопровождается повышением уровня лейкотриенов, который может коррелировать с длительностью кашля и степенью изменений бронхиальной проходимости [2, 8, 9, 10]. В ряде случаев необходимо проведение дифференциального диагноза повторных эпизодов ОЛТ с БА, обструктивным бронхитом. По нашим данным, за 3 года наблюдения у 50% (40 человек) детей с повторными эпизодами ОЛТ формировался бронхит и у 25% (20 человек) — БА [7]. Монтелукаст по инструкции рекомендован для

профилактики БА и бронхообструкции. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности назначения монтелукаста (алмонт) в лечении повторных эпизодов ОЛТ для профилактики развития бронхообструкции.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 120 детей (71 мальчик и 49 девочек) с повторными эпизодами ОЛТ в возрасте 3–9 лет (80 детей 3–6 лет и 40 детей 7–9 лет) на начало наблюдения. У 80 детей диагностированы следующие АЗ: у 80 (100%) КАР/САР, у 42 (52,5%) АтД, у 22 (27,5%) сочетание КАР/САР и АтД. У 40 детей АЗ не были диагностированы. Для подтверждения диагноза проводили: сбор аллергологического анамнеза, постановку ргіск-тестов, определение общего и специфических сывороточных IgE, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) по показаниям.

Пациенты наблюдались в течение 5 лет. Первый эпизод был расценен как острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСЛТ) у детей 3–7 лет. У 80 (50%) детей наблюдался ОСЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3–5), согласно классификации по Уэстли [1, 11, 12]. У 80 (50%) детей 3–6 лет наблюдался ОСЛТ II степени, средне-тяжелого течения (сумма баллов 5–8), они были госпитализированы бригадой скорой помощи в стационар. В дальнейшем при проведении лечения и мониторинга стеноза гортани не отмечалось, клинические проявления расценивали как повторные эпизоды ОЛТ. Все дети получали небулайзерную терапию с будесонидом с учетом тяжести проявлений. 80 детей (52 мальчика и 28 девочек) с повторными эпизодами ОЛТ в возрасте 3–9 лет (60 детей в возрасте 3–6 лет и 20 детей — 7–9 лет) входили в I группу и получали традиционную терапию. 40 детей составили II группу (19 мальчиков и 21 девочка), 20 из них в возрасте 3–6 лет и 20 в возрасте 7–9 лет дополнительно получали монтелукаст (алмонт) курсами по 2 месяца (3 курса в год). При рецидивах ларинготрахеита (не менее 2-х эпизодов в год) дети были направлены на консультацию аллерголога.

Через 3 года лечения у 35 (21,9%) пациентов диагностировали интермиттирующую БА легкого течения. Результаты ФВД были изменены у 26 детей с БА (снижение скорости воздушного пото-

ка по бронхам мелкого калибра). Все дети с БА при обострении получали сальметерол+флутиказон, в возрастных дозировках в соответствии с рекомендациями [13]. Детям с АЗ (АтД, АР) дополнительно назначали базисную терапию по показаниям (цетиризина дигидрохлорид, мометазон, натрия кромогликат, левокабастина гидрохлорид, местно мометазона фуруат, метилпреднизолон ацепонат, декспантенол). Общий IgE определяли методом ИФА («ХЕМА», Россия), специфические IgE с помощью расширенной Российской панели («Люминери», Россия), согласно стандартной инструкции. Кожные пробы (ргіск-тесты) проводили с использованием стандартного набора диагностикумов (20 наименований), согласно стандартной инструкции.

Все родители/законные представители детей, участвовавших в исследовании, подписывали протокол добровольного информированного согласия на включение ребенка в программу обследования, обработку его результатов и публикацию материалов, составленный в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

#### Уточненные критерии включения в исследование:

- дети в возрасте 3–9 лет на начало наблюдения с ОЛТ (не менее 2-х эпизодов в год), ОСЛТ I–II степени в анамнезе.

#### Критерии исключения пациентов из исследования:

- дети с первичными иммунодефицитами;
- дети с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов; аутоиммунные заболевания, активная и латентная форма туберкулеза);
- дети с тяжелыми АЗ (тяжелая бронхиальная астма, диффузный атопический дерматит, персистирующий аллергический ринит тяжелого течения, диффузный полипозный риносинусит);
- дети с ИВЛ в период новорожденности, БЛД;
- дети с аномалиями строения гортани;
- дети с ГЭРБ.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

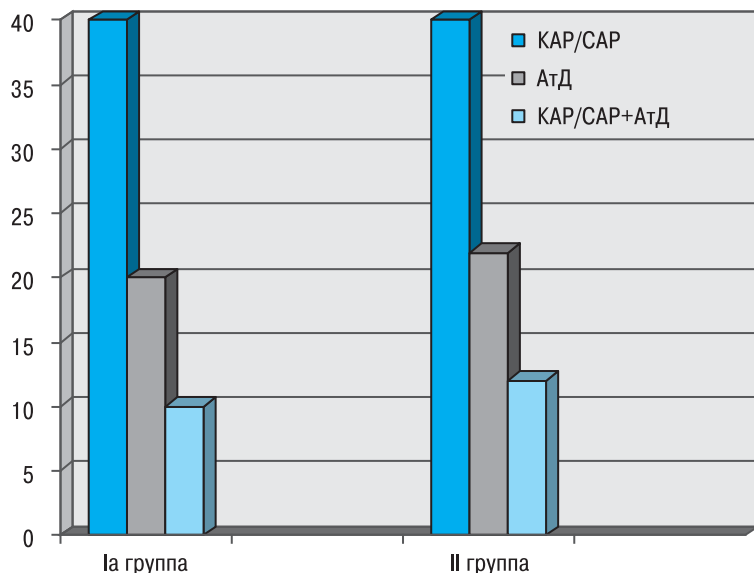
120 детей с повторными эпизодами ОЛТ наблюдались 5 лет. Клинико-аллергологическое обследование, определение общего и специфических IgE, постановку prick-тестов проводили один раз в год. По показаниям выполнялись ФВД, клинический анализ крови, санация очагов инфекции ЛОР-органов. I группа состояла из 80 пациентов, у 40 из которых были диагностированы АЗ и атопическая сенсibilизация (Ia группа), 40 — без АЗ (Iб группа); все дети получали традиционную терапию по стандартам. II группа состояла из 40 с АЗ; дети дополнительно получали монтелукаст (алмонт) по 2 мес., 3 курса в год. Группы разделены рандомизированно методом конвертов (с учетом сенсibilизации), сходны по полу и возрасту. Обследование проводили в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ «Statistica 6.0». Использованы параметрический статистический анализ с определением критериев достоверности по Стьюденту и интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

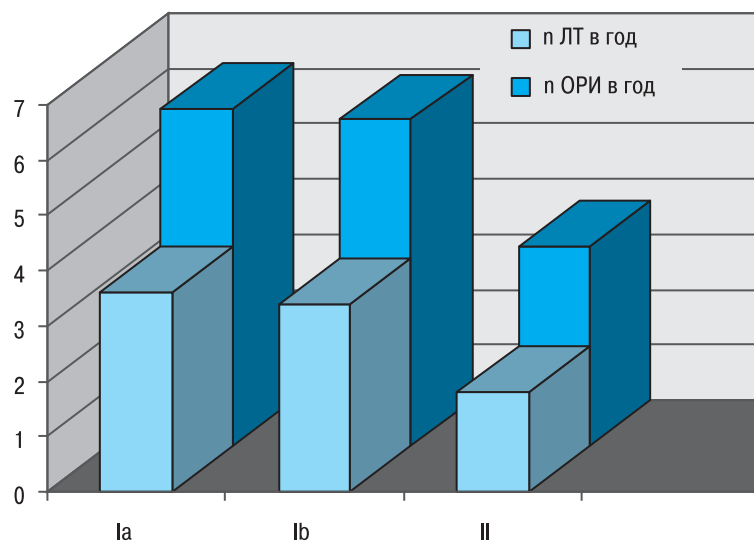
Ia и II группы были сходны по спектру и тяжести АЗ на начало наблюдения (см. рис. 1). В Ia группе у 40 (100%) детей диагностирован

**Рис. 1.** Количество детей с повторными эпизодами ОЛТ и АЗ в Ia и II группах



КАР/САР, у 20 (50%) АтД и у 10 (25%) детей — сочетание КАР/САР и АтД. Во II группе: у 40 (100%) детей КАР/САР, у 22 (55%) — АтД и у 12 (30%) — сочетание КАР/САР и АтД. Уровень эозинофилов в риноцитогамме у пациентов с АР составил 30 %.

**Рис. 2.** Частота ОРИ, эпизодов ОЛТ в год у детей через 3 года лечения и наблюдения

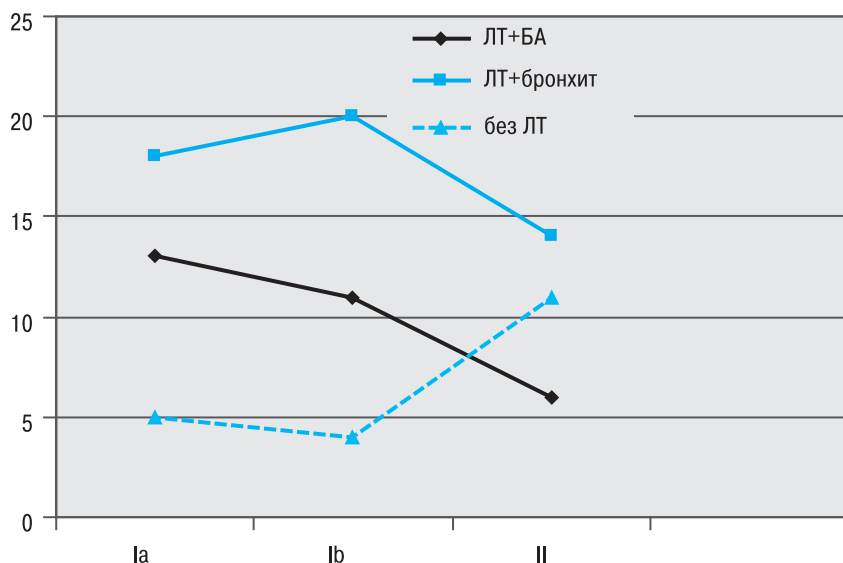


На рис. 2 представлены клинические результаты наблюдения пациентов с повторными эпизодами ОЛТ через 3 года мониторинга и лечения.

Через 3 года наблюдения и лечения частота эпизодов ОЛТ была ниже у детей II группы с АЗ ( $1,8 \pm 0,35$  эпизодов у 1 больного в год) при сравнении с Ia группой с АЗ ( $3,6 \pm 0,4$  эпизодов), не получавшей монтелукаст, и Iб группой без АЗ ( $3,4 \pm 0,5$  эпизодов) ( $p < 0,05$ ). На начало наблюдения у всех детей ОРИ сопровождалась повышением температуры до  $38^\circ\text{C}$ , катаральными явлениями; частота колебалась от 10 до 18 раз в год. Через 3 года лечения частота ОРИ в II группе с АЗ составляла  $3,6 \pm 0,4$  раз в год у ребенка и была достоверно ниже, чем у детей, не получавших монтелукаст в Ia группе с АЗ —  $6,1 \pm 0,6$  эпизодов и в Iб группе без АЗ —  $5,9 \pm 0,5$  эпизодов ( $p < 0,05$ ).

ЛТ+БА — число детей с повторными эпизодами ОЛТ и БА; ЛТ+брон-

**Рис. 3.** Количество детей с повторными эпизодами ОЛТ и бронхитом, ОЛТ и бронхиальной астмой, а также без эпизодов ОЛТ через 3 года лечения в Ia, Ib, II группах



**Табл. 1.** Уровень общего IgE (МЕ/мл) у детей с повторными эпизодами ОЛТ через 3 года наблюдения и лечения (МЕ/мл)

Группы детей	ЛТ	ЛТ+бронхит	ЛТ+БА
Ia с АЗ	50–80	70–500	60–2000
II с АЗ + монтелукаст	70–95	70–400	90–1500

хит — дети с ОЛТ и бронхитом с обструктивным компонентом (перенесенных не более чем 4-кратно за период наблюдения); без ЛТ — дети без эпизодов ОЛТ через 3 года наблюдения и лечения.

Число детей с повторными эпизодами ОЛТ и БА достоверно выше в Ia группе с АЗ — 13 (32,5%) в сравнении со II группой, получавшей монтелукаст, — 6 (15%) ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). Разница в количестве детей с БА в Ia с АЗ — 13 (32,5%) и Ib группе без АЗ — 11 (27,5%) не была достоверной. Обострения БА наблюдали после ОРИ и в период цветения при поллинозе. Дифференциальный диагноз проводили, используя соответствующие рекомендации [14]. Достоверной разницы в числе детей с повторными эпизодами ОЛТ в

сочетании с бронхитом в группах не наблюдали (Ia — 18/45%; Ib — 20/50%; II группа — 14/35% соответственно). Число детей без эпизодов ОЛТ достоверно выше у получавших монтелукаст во II группе с АЗ — 11 (27,5%) по сравнению с группами Ia с АЗ — 5 (12,5%) и Ib без АЗ — 4 (16%) детей ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ).

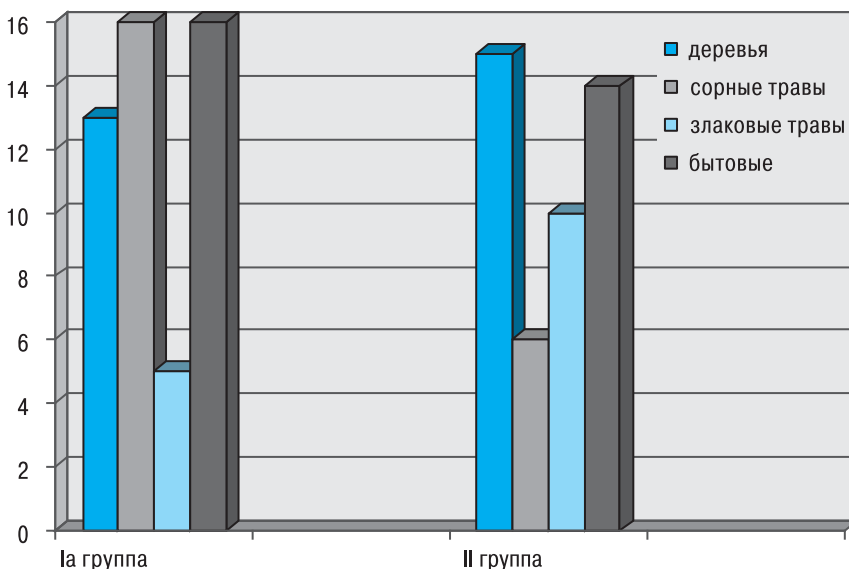
Уровень общего IgE у детей с повторными эпизодами ОЛТ представлен в табл. 1.

Уровень общего IgE в Ia ( $273 \pm 20,4$  МЕ/мл) и II группе ( $292 \pm 21,5$  МЕ/мл) с АЗ достоверно выше в сравнении с Ib группой без АЗ ( $80,7 \pm 7,7$  МЕ/мл) ( $p < 0,05$ ).

На рис. 4 представлены особенности аллергической сенсibilизации у детей с повторными эпизодами ОЛТ и АЗ по результатам prick-тестов. Ia и II группы были сходны по спектру сенсibilизации на начало наблюдения.

В Ia группе у 13 (32,5%) детей определена сенсibilизация к пыльце деревьев, у 9 (22,5%) — к пыльце злаковых трав, у 5 (12,5%) — к пыльце сорных трав, у 16 (40%) — к бытовым аллергенам (домашняя пыль, *Dermatophagoides farinae*, *D. pteronyssinus*). Во II группе у 15 (37,5%) детей выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, у

**Рис. 4.** Количество детей с аллергической сенсibilизацией в Ia и II группе по результатам prick-тестов





10 (25%) — к злаковым травам, у 6 (15%) — к сорным травам, у 14 (35%) — к бытовым аллергенам. Выраженность сенсibilизации и спектр причинно-значимых аллергенов были сходными на начало исследования. Мониторинг и лечение в течение 3-х лет не выявили расширения спектра сенсibilизации. Определение специфических IgE дало сходные результаты. Отмечена также сенсibilизация к плесневым грибам (выше 0,6 МЕ/мл), не являвшаяся доминирующей: у 3 (7,5%) детей Ia группы у 2 (5%) во II группе.

На рис. 5 показана разница клинико-лабораторных показателей у детей с повторными эпизодами ОЛТ, получавших и не получавших монтелукаст (алмонт).

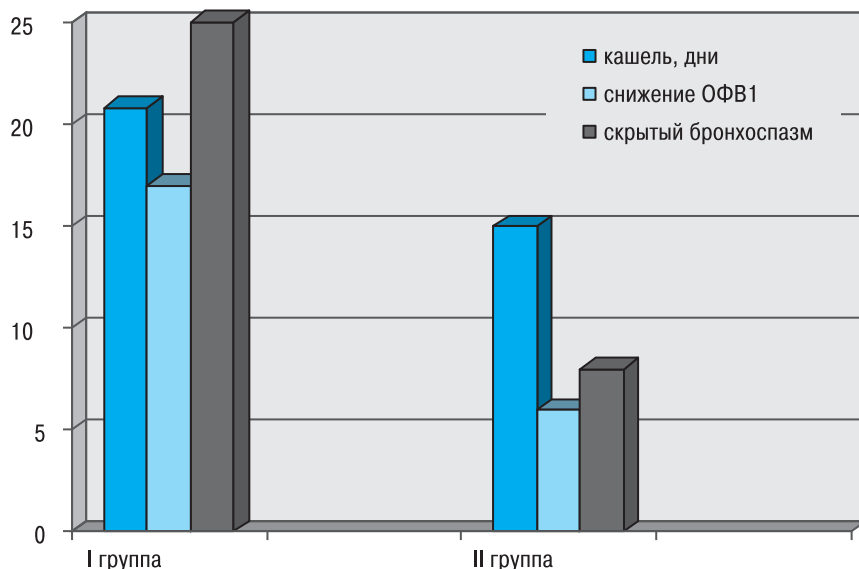
Мы не отметили разницы показателей у детей с АЗ (Ia группа) и у детей без АЗ (Iб группа), поэтому представлены суммарные данные и показатели по II группе. После 3-х лет лечения число эпизодов «свистящего дыхания» у больного в год в I группе, не получавшей монтелукаст, было  $3,0 \pm 0,3$ ; во II группе —  $2,0 \pm 0,2$ , разница достоверна ( $p < 0,05$ ). Продолжительность кашля при ОРВИ составила в I группе —  $20,8 \pm 0,9$ , во II группе, получавшей монтелукаст —  $15,2 \pm 1,5$  дней, разница достоверна ( $p < 0,05$ ). Число детей со снижением ОФВ1 ниже нормы было в I группе — у 17 (21%), а во II группе — у 6 (7,5%) детей, разница достоверна ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). Количество детей с положительной пробой на «скрытый бронхоспазм» через 3 года в I группе — 25 (31%),

во II группе — 8 (10%), разница достоверна ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства детей проявления ООЛТ наблюдаются в возрасте от 1 года до 7 лет, прекращаясь без формирования БА. Риск БА увеличивается при сочетании повышения общего сывороточного IgE, сенсibilизации к пищевым, ингаляционным, бытовым аллергенам, при наличии сопутствующих заболеваний (АтД, САР, КАР), АЗ в семье, особенно со стороны матери [15]. Важна ранняя диагностика БА и ее профилактика с помощью лекарственных препаратов, специфической иммунотерапии, контроля над течением БА. По нашим данным, повторные эпизоды ОЛТ в дальнейшем могут сочетаться с обструктивным бронхитом и в ряде случаев с дебютом и течением БА. Важно своевременное проведение дифференциальной диагностики и выбор правильной тактики ведения. У детей старше 2-х лет выделены аллергениндуцированная, вирусиндуцированная, астма физического напряжения и неопределенная астма [16]. Респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы могут быть триггерными факторами и вызывать обструкцию [16]. Вирусы уменьшают тонус гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, повреждают слизистые, способствуют формированию хронического воспаления и проницаемости аллергенов и синтезу ИЛ-4, ИЛ-5, IgE [7]. Программа лечения ОЛТ включает антигистаминные, ингаляционные кортикостероидные препараты, симптоматическую терапию [4, 11, 13]. В 1980–1990-х годах появились антилейкотриеновые препараты, широко применяемые при БА, АР. Первыми препаратами были монтелукаст, пранлукаст (не зарегистрирован в России) и зафирлукаст. Наиболее изучен монтелукаст и его дженерики, включая алмонт, как антагонисты рецепторов типа 1 цистениловых лейкотриенов респираторного тракта (CysLT<sub>1</sub>-рецепторов). Лейкотриены являются провос-

Рис. 5. Клинико-лабораторные показатели у детей I и II групп.



палительными медиаторами, синтезируются альвеолярными макрофагами и тучными клетками, способствуют бронхообструкции, гиперсекреции слизи, снижению мукоцилиарного клиренса, повышают проницаемость сосудов, хемотаксис эозинофилов, дифференцировку миофибробластов при развитии субэндотелиального фиброза [16]. Эффективность и целесообразность назначения антилейкотриеновых препаратов при БА и АР изучена хорошо [17, 18, 19].

За 3 года лечения мы не отмечали эпизодов стеноза гортани ни в I, ни во II группе. Клинические проявления позволили выделить детей с повторными эпизодами ОЛТ (чаще 3–7 лет), либо в сочетании с бронхитом с обструктивным компонентом или БА (чаще старше 7 лет), что согласуется с данными других исследователей [20]. При назначении монтелукаста (алмонт) в комплексном лечении отмечается уменьшение числа эпизодов ОЛТ в год во II (с АЗ) группе по сравнению с Ia (с АЗ) и Ib (без АЗ) группами. Число детей без эпизодов ОЛТ в год было выше также суммарно во II группе с АЗ по сравнению с Ia и Ib группами, не получавшими монтелукаст (разница достоверна). Отмечено достоверное снижение длительности у детей суммарно во II группе числа эпизодов «свистящего» дыхания, детей с положительной пробой на скрытый бронхоспазм и снижением ОФВ1 ниже возрастной нормы в сравнении с I группой, не получавшей монтелукаст. Частота формирования БА была достоверно выше у детей Ia группы с АЗ по сравнению со II группой с АЗ, получавшей монтелукаст.

У больных, получавших монтелукаст, снижение частоты ОРИ, эпизодов ОЛТ, «свистящего дыхания», продолжительности кашля может быть связано со снижением синтеза лейкотриенов и их провоспалительного действия и, соответственно, повышением мукоцилиарного клиренса, уменьшением хемотаксиса эозинофилов, синтеза провоспалительных цитокинов, гиперсекреции слизи. При санации хронических очагов инфекции (тонзиллофарингит, аденоидит) у детей рецидивы ОЛТ без симптомов стеноза гортани снижаются, что согласуется с данными других исследователей [21].

Уровень общего IgE колебался у детей Ia и II групп с АЗ от 60 до 2000 МЕ/мл, он был достоверно выше, чем в Ib группе без АЗ. Кожные пробы

(prick-тесты) были положительны и специфические IgE были повышены у больных с АЗ Ia и II групп, наблюдалась полисенсibilизация. Снижение показателей ФВД (скорости выдоха по бронхам мелкого калибра) было — суммарно у 17 детей I и у 6 детей II группы. Грибковая сенсibilизация не была доминирующей и не влияла на результаты. Обострения БА у детей, наблюдаемые на фоне эпизодов ОРИ, можно объяснить участием вирусов в патогенезе ОЛТ, при обследовании сенсibilизация к стандартным аллергенам может отсутствовать. Патогенез ОЛТ у детей без АЗ требует дальнейшего изучения. Положительный эффект при назначении монтелукаста в лечении АР, БА известен [22, 23, 24]. Данных о применении монтелукаста (алмонт) в лечении детей с повторными эпизодами ОЛТ и результатах клинико-аллергологического обследования в опубликованной литературе не представлено.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. У детей с повторными эпизодами ОЛТ диагностированы следующие АЗ: у 100% КАР/САР, у 50% — АтД, у 25% пациентов — сочетание КАР/САР и АтД.
2. У детей с повторными эпизодами ОЛТ в сочетании с АЗ выявлена сенсibilизация к различным аллергенам: к пыльцевым у 37,5%; бытовым — у 35%; злаковым травам — у 25%; сорным травам — у 15%, что необходимо учитывать при разработке тактики лечения.
3. Полученные результаты указывают на необходимость рассматривать в патогенезе ОЛТ наряду с вирусной инфекцией, существенную роль аллергической сенсibilизации.
4. Назначение монтелукаста (алмонт) в лечении повторных эпизодов ОЛТ при наличии аллергической сенсibilизации и АЗ приводит к уменьшению числа эпизодов ОЛТ, длительности кашля у детей.
5. Формирование БА через 3 года наблюдается у 13 (32,5%) детей с повторными эпизодами ОЛТ, не получавших, и у 6 (15%) детей, получавших монтелукаст. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение антилейкотриеновых препаратов при ОЛТ в сочетании с АЗ оправдано.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. 10 вопросов специалисту. Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. Спецвыпуск. 2015. № 2. С. 14–19. [Car'kova S.A. Ostryj stenozirujushhij laringotraheit u detej. 10 voprosov specialistu. Poliklinika. Infekcionnye bolezni organov dyhanija. Specvypusk. 2015. № 2. С. 14–19. (In Russ)].
2. Генне Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Фарматека. 2013. № 15(268). С. 40–43. [Genne N.A., Kolosova N.G. Ostryj stenozirujushhij laringotraheit u detej. Farmateka. 2013. № 15(268). С. 40–43. (In Russ)].
3. Valero A., Quirce S., Dávila I., Delgado J., Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. *Allergy*. 2017 Sep;72(9):1306–1316. doi: 10.1111/all.13141. Epub 2017 Mar 17.
4. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Педиатрия. 2005. № 4. С. 94–105. [Zajceva O.V. Bronhoobstruktivnyj sindrom u detej. *Pediatrics*. 2005. № 4. С. 94–105. (In Russ)].
5. Чувирова А.Г., Ярцев М.Н. Роль атопической сенсibilизации при рецидивирующем ларинготрахеите у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018. №1 (52). С. 33–40. [Chuvirova A.G., Jarcev M.N. Rol' atopicheskoj sensibilizacii pri recidivirujushhem laringotraheite u detej. *Allergologija i immunologija v pediatrii*. 2018. №1 (52). С. 33–40. (In Russ)].
6. Генне Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей. РМЖ. 2015. № 22. С. 1307–1309. [Genne N.A., Malahov A.B., Kolosova N.G. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju bronhial'noj astmy u detej. *RMZh*. 2015. № 22. С. 1307–1309. (In Russ)].
7. Dominic A. Fitzgerald, Henry A. Kilham. Croup: assessment and evidence-based management. *MJA*. 2003. 179(7). P. 372–377.
8. Martinez F.D., Wright A.L., Taussing L.M. Asthma and wheezing in Engl first six years of life. *N.Engl.J.Med.* 1995.332.P. 133–138.
9. Smith O.O., Brooker R.J., Ismail S.K. Late expression and persistence of leukotriene C4(LTR4) in upper respiratory secretions in infants with respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis, *Eur. Respir. J.* 2000.16.198. S.Abstract.
10. Van Shaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S. Increased produceion of IFN-gamma and cysteinil leukotrienes in virus-induced wheezing. *J Clin Allergy Immunol.* 1999. 103. P. 630–646.
11. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Кн. под общ. ред. А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной. М.: Литера, 2007. С. 406–429. [Racional'naja farmakoterapija detskih zabolevanij: Rukovodstvo dlja praktikujushhij vrachej. Кн. pod obshh. Red. A.A.Baranova, N.N.Volodina, G.A.Samsyginov. М.: Litera, 2007. (In Russ)].
12. Царькова С.А., Метаневмовирус и бокавирус – «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей. Уральский мед. журнал. 2013. № 6(111). С. 20–25. [Car'kova S.A., Metanepmovidirus i bokavirus – «nove» virusy v jetiologicheskoj strukture infekcij respiratornogo trakta u detej. //Ural'skij med. Zhurnal. 2013. № 6(111). С. 20–25. (In Russ)].
13. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. М.: Гэотар-медиа, 2009. Т. 2. – (Серия «Национальные руководства»). С. 75–85. [Pediatrics: nacional'noe rukovodstvo: v 2 t. М.: Gjeotar-media, 2009. T.2. (Serija «Nacional'nye rukovodstva»). С. 75–85. (In Russ)].
14. GINA 2020. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2020. [Ginasthma.org](http://Ginasthma.org).
15. Dominic A. Fitzgerald, Henry A. Kilham. Croup: assessment and evidence-based management. *MJA*, 2003, 179(7), P.372-377.
16. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. 2012. № 1. С. 18–24. [Ovsjannikov D.Ju. Trudnosti diagnostiki i terapii bronhial'noj astmy u detej. //Jeffektivnaja farmakoterapija. Pul'monologija i otorinolaringologija. 2012. № 1. С. 18–24. (In Russ)].

17. Старикова М.Г. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих ларинготрахеитов у детей, лечение и профилактика. Автореф. дисс. к.м.н. Екатеринбург. 2004. 24 с. [Starikova M.G. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika recidivirujushhih laringotraheitov u detej, lechenie i profilaktika. Avtoref. diss. k.m.n. Ekaterinburg. 2004. 24 s. (In Russ)].
18. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология 2015. 1(20). С. 34–37. [Carev S.V. Virusinducirovannaja bronhial'naja astma: osobennosti techenija i lechebnaja taktika. Jefferktivnaja farmakoterapija. Allergologija i immunologija 2015. 1(20). С. 34–37. (In Russ)].
19. Volovitz B., Faden H., Ogra P.L. Release of leukotriene C4 in respiratory tract during acute viral infection. *N Engl J Med.* 1988. 112. P. 218–222.
20. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2008. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija i profilaktika». Moskva. 2008. (In Russ)].
21. Robinson D.S., Campbell D., Barmes P.J. Addition of leukotriene antagonist to therapy of chronic persistent bronchial asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001. v. 357. № 9273. P. 2007–11.
22. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Paed drugs.* 2002. v.4. № 2. P. 123–139.
23. Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroids or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2001. v. 31. № 1. P. 61–68.
24. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. *Paed drugs.* , 2002, v.4, № 2, P. 123-139.