

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 3 (70), сентябрь 2022 г.

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

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

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

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

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

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

Главный научный консультант И. И. Балаболкин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия

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

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

Редакционная коллегия



Э. Б. Белан — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; Р. А. Беловолова — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; О. В. Борисова — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; Е. А. Бородулина — д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; В. А. Булакова — д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; А. В. Жестков — д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; О. В. Зайцева — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; И. Н. Захарова — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; А. В. Караулов — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; И. В. Кондратенко — д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; Н. Г. Короткий — д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; И. М. Корсунская — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; А. В. Кудрявцева — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; Л. В. Лусс — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; С. Г. Макарова — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия; Т. Г. Маланичева — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; Н. В. Малюжинская — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; Т. П. Маркова — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; Д. Ш. Мачарадзе — д.м.н., профессор кафедры, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; Н. Б. Мигачёва — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; Д. Б. Мунблит — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; Д. Ю. Овсянников — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; А. Н. Пампура — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; Д. В. Печкуров — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; В. А. Ревякина — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; Г. И. Смирнова — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; О. Б. Тамразова — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; Р. Ф. Хакимова — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; М. А. Хан — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; А. А. Чебуркин — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; Э. В. Чурюкина — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; М. А. Шевцов — к.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; М. Шурин — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.09.2022 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» обязательны. Все права защищены. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons (CC).

Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России.

Подписной индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 70 • Number 3 • September 2022

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

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

Founder and publisher of the journal:

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

With support of

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

Editor-in-Chief

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

Associate Editor

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

Chief Scientific Consultant

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

Scientific Consultant

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

Deputy Scientific Consultant

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

Editorial Board

Belan Eleonora B. – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Belovolova Rozaliya A.** – Dr. of Sci., Assistant of the Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Borisova Olga V.** – Dr. of Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Borodulina Elena A.** – Dr. of Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Bulgakova Vilya A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Cheburchin Andrei A.** – Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Churyukina Ella V.** – Cand. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Karaulov Aleksander V.** – Dr. of Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Khakimova Rezeda F.** – Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Khan Maya A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Kondratenko Irina V.** – Dr. of Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Korotky Nikolay G.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Korsunskaya Irina M.** – Dr. of Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Kudryavtseva Asya V.** – Dr. of Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Luss Ludmila V.** – Dr. of Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Macharadze Dali** – Dr. of Sci., Professor of the Department, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Makarova Svetlana G.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Malanicheva Tatiana G.** – Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maluzhinskaya Natalia V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Markova Tatiana P.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Migacheva Natalya B.** – Dr. of Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Munblit Daniil B.** – Dr. of Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Ovsyannikov Dmitry U.** – Dr. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Pampura Alexander N.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Pechkurov Dmitry V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Revyakina Vera A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Shevtsov Maxim A.** – Cand. of Sci., FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; **Shurin Michael** – Dr. of Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Smirnova Galina I.** – Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Tamrazova Olga B.** – Dr. of Sci., professor, Department of Dermatovenerology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Zakharova Irina N.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Zaytseva Olga V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Zhestkov Aleksander V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation



ОТ РЕДАКЦИИ

- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАННЕГО ДЕБЮТА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У РЕБЕНКА ДО 6 МЕСЯЦЕВ
С. С. Масальский, Ю. С. Смолкин, О. Ю. Смолкина 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ
Е. А. Глухова, Е. Д. Кувшинова, В. А. Ревякина 14
- АЛГОРИТМ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ С АЛЛЕРГЕНАМИ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ
О. В. Трусова, А. В. Камаев, Н. Л. Ляшенко, И. В. Макарова, Н. Б. Платонова 24

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- ТРИ ЗАБОЛЕВАНИЯ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ПОДРОСТКА: АСТМА, ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ
И ХРОНИЧЕСКИЙ ПОЛИПОЗНЫЙ РИНОСИНУСИТ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Д. Ш. Мачарадзе, Б. Г. Кулумбеков 34

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

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

- ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРЕС И КРЕС ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ИММУННЫХ
НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ
Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова, С. Ю. Фарсиянц 42
- ВЛИЯНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И ОЖИРЕНИЯ НА КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ТЕЛА
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
В. В. Бекезин, А. Е. Королева, И. Н. Сергеева, Е. Н. Волкова 45
- ВЗАИМОСВЯЗЬ СИНОНАЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ С СИСТЕМНЫМИ И ЛОКАЛЬНЫМИ
МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ
К. В. Горбунова, С. В. Красильникова, Т. И. Елисеева, Д. Ю. Овсянников, А. В. Шахов, О. В. Халецкая 48
- АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ЙОД ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ
О. Л. Перкова, Т. А. Епишина, Е. В. Стежкина 50
- РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА
ГОРОДСКОЙ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ
Е. В. Стежкина, Н. Э. Туккаева, Н. М. Шарапина, А. В. Дмитриев, Е. А. Газетова, Ю. В. Алёнина 53
- ПЕРВИЧНЫЙ ИММУНОДЕФИЦИТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА – ДОЛГИЙ ДИАГНОЗ
В ПЕДИАТРИИ?
Е. В. Стежкина, А. И. Агапова, И. Е. Рыбакова 55
- ВЗАИМОСВЯЗЬ СПИРОГРАФИЧЕСКИХ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
Е. В. Туш, Д. В. Азарнов, С. А. Педченко, М. В. Богородицкая, Т. Е. Потёмина, Т. И. Елисеева 57
- КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ИММУНОДЕФИЦИТА.
ХРОНИЧЕСКИЙ КОЖНО-СЛИЗИСТЫЙ КАНДИДОЗ У ДЕВОЧКИ 5 ЛЕТ
В. В. Шамраева, Г. В. Григоренко, Н. В. Фурсова 60
- ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОЧЕВОЙ ЭКСКРЕЦИИ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ
И СПИРОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
А. Д. Юдина, С. В. Ванякина, Е. В. Туш, Т. И. Елисеева, А. Н. Обухова, Д. В. Баратынский, Н. Ю. Гераскина,
А. В. Строганов, О. В. Халецкая 63

FROM THE EDITORS

CLINICAL CASE OF EARLY DEBUT OF FOOD ALLERGY IN A CHILD UP TO 6 MONTHS <i>S.S. Masalskiy, Yu. S. Smolkin, O. Yu. Smolkina</i>	5
--	---

ORIGINAL ARTICLES

EXPERIENCE WITH DUPILUMAB IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS <i>E.A. Glukhova, E.D. Kuvshinova, V.A. Revyakina</i>	14
ALGORITHM FOR SELECTING PATIENTS FOR HOUSE DUST MITE ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS <i>O. V. Trusova, A. V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I. V. Makarova, N.B. Platonova</i>	24

CLINICAL CASES

THREE T2 INFLAMMATORY DISEASES IN ADOLESCENTS: ASTHMA, EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS, AND CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS (CLINICAL CASE) <i>D.Sh. Macharadze, B. G. Kulumbegov</i>	34
--	----

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

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

DIAGNOSTIC VALUE OF TREC AND KREC FOR DETECTING IMMUNE DISORDERS IN NEWBORNS <i>L. Y. Barycheva, L.S. Khachirova, V.A. Firsova, S. Yu. Farsiants</i>	42
INFLUENCE OF ALLERGIC RHINITIS AND OBESITY ON BODY COMPOSITION IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN <i>V. V. Bekezin, A.E. Koroleva, I.N. Sergeeva, E.N. Volkova</i>	45
THE RELATIONSHIP OF SYNONASAL SYMPTOMS WITH SYSTEMIC AND LOCAL MARKERS OF INFLAMMATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS <i>K. V. Gorbunova, S. V. Krasnikova, T.I. Eliseeva, D. Yu. Ovsyannikov, A. V. Shakhov, O. V. Khaletskaya</i>	48
ALLERGIC REACTIONS TO IODINE DURING CONTRAST-ENHANCED COMPUTED TOMOGRAPHY <i>O.L. Perkova, T.A. Epishina, E. V. Stezhkina</i>	50
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN DAY HOSPITAL IN OUTPATIENT CLINIC <i>E. V. Stezhkina, N.E. Tukkaeva, N.M. Sharapina, A. V. Dmitriev, E.A. Gazetova, Yu. V. Alenina</i>	53
PRIMARY IMMUNODEFICIENCY IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC DOCTOR – A LONG DIAGNOSIS IN PEDIATRIC? <i>E. V. Stezhkina, A.I. Agapova, I.E. Rybakova</i>	55
THE RELATIONSHIP OF SPIROGRAPHIC AND HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA <i>E. V. Tush, D. V. Azarnov, S.A. Pedchenko, M. V. Bogoroditskaya, T.E. Potemina, T.I. Eliseeva</i>	57
CLINICAL CASE OF PRIMARY COMBINED IMMUNODEFICIENCY. CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS IN A 5-YEAR-OLD GIRL <i>V. V. Shamraeva, G. V. Grigorenko, N. V. Fursova</i>	60
RELATIONSHIP OF URINARY EXCRETION OF CALCIUM AND PHOSPHATES AND SPIROMETRIC PARAMETERS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA <i>A. D. Yudina, S. V. Vanyakina, E. V. Tush, T.I. Eliseeva, A.N. Obukhova, D. V. Baratynskiy, N. Yu. Geraskina, A. V. Stroganov, O. V. Khaletskaya</i>	63

Клинический случай раннего дебюта пищевой аллергии у ребенка до 6 месяцев

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-5-13>

Статья поступила 30.08.2022

Статья принята в печать 31.08.2022

УДК: 616.5-002.2; 57.083.322

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: С. С. Масальский, Ю. С. Смолкин входят в редакционную коллегию журнала.

**С. С. Масальский^{1,2}, Ю. С. Смолкин^{1,2,3}, О. Ю. Смолкина¹**¹ ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 6, Россия² Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Москва, Россия³ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия**Масальский Сергей Сергеевич** — к.м.н., ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог; ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.**Смолкин Юрий Соломонович** — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.**Смолкина Ольга Юрьевна** — врач-дерматолог, ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

Аннотация

Введение. Распространенное мнение о том, что искусственное вскармливание ребенка исключительно молочной формулой на основе белка коровьего молока (БКМ) определяет возможность сенсибилизации его только к белку коровьего молока в возрасте до 6 месяцев, — приводит к ошибочной тактике лечения.

Изложение клинического случая. Наблюдался ребенок в возрасте 3 месяцев с дебютом атопического дерматита (АтД) легкой степени (по шкале оценки исследователя IGA 2). С 1,5 месяцев находится на искусственном вскармливании молочной формулой на основе БКМ. Пациент осмотрен по месту жительства, и без проведения обследования произведена замена обычной адаптированной формулы на полный гидролизат и назначен наружный уход за кожей с помощью косметического средства. Ребенок осмотрен аллергологом через 3–4 недели указанной диеты. За этот период родителями описана явно отрицательная динамика, что зафиксировано во время приема: АтД средней степени тяжести с признаками вторичной инфекции, IGA 3 с поражением 50 % поверхности кожи. Были проведены диагностические кожные пробы (прик-тесты) с аллергенами молока, яйца, пшеницы, рыбы. Обнаружена высокая сенсибилизация к яйцу и сомнительная к БКМ. Результаты были уточнены при проведении иммуноферментного анализа: IgE к овомукоиду — 0,78 МЕ/мл (норма <0,3 МЕ/мл); коровье молоко — 0,01 кЕда/л; казеин — 0,01 кЕда/л (норма <0,1 кЕда/л).

Учитывая наличие признаков вторичного инфицирования АтД, назначена наружная терапия в виде сочетания препаратов «гидрокортизон + натамицин + неомицин» дважды в сутки и отменено применение косметических средств на инфицированные очаги при сохранении ими обработки участков сухой непораженной кожи. Рекомендовано ограничить бытовые контакты с куриными яйцами. Через 2 недели наблюдения — поражение кожи остаточное (IGA 0–1). В рацион питания возвращена негидролизованная молочная формула без последующих признаков обострения заболевания.

Заключение. Данное клиническое наблюдение наглядно иллюстрирует тот факт, что сенсибилизация у детей раннего возраста может начинаться и поддерживаться без орального применения статистически кандидатных пищевых аллергенов. Сенсибилизация в возрасте до 6 месяцев является высоко вероятной при среднетяжелом рецидивирующем АтД. Специфическое аллергологическое обследование возможно проводить при развившемся заболевании в раннем возрасте, как с помощью прик-тестов, так и определения специфических IgE. Назначение диеты без обследования недолжно применяться ввиду высоко вероятного необоснованного снижения качества жизни как самого пациента, так и его семьи.

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, младенцы.

Для цитирования: Масальский СС, Смолкин ЮС, Смолкина ОЮ. Клинический случай раннего дебюта пищевой аллергии у ребенка до 6 месяцев. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 5–13. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-5-13>

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, к.м.н., ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог.

Адрес: Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 6, Россия.

E-mail: masalsky@live.com.

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalsky@live.com.

Clinical case of early debut of food allergy in a child up to 6 months

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-5-13>

Received 30.08.2022

The article is accepted for publication 31.08.2022

There is no source of funding.

Conflict of interest: S. S. Masalskiy, Yu. S. Smolkin is a members of the editorial board.

S. S. Masalskiy^{1,2}, Yu. S. Smolkin^{1,2,3}, O. Yu. Smolkina¹

¹ Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

² Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Masalskiy Sergey Sergeevich, Candidate of Medical Sciences, Deputy secretary Association of Pediatric Allergists and Immunologists, ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Smolkin Yuri Solomonovich, Doctor of Science, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergy of the Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, vice-president of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology. ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.

Smolkina Olga Yurievna, dermatologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology, ORCID ID 0000-0002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

Abstract

Introduction. It is believed that if the child ate only a cow's milk formula (CMF), and cow's milk allergy is the only possible at the age of <6 months. This approach leads to erroneous treatment tactics.

Presentation of the clinical case. A child aged 3 months with the debut of atopic dermatitis (AtD) of light degree (on the scale of the assessment of the researcher IGA 2). The patient was fed on artificial with a CMF from 1,5 months. Infant was examined at the place of residence. The CMF was changed to full hydrolysis CMF and without examination. Additionally, cosmetics were applied to the skin as needed. The child was examined by an allergologist after 3–4 weeks of diet. Negative dynamics were observed. Atopic dermatitis has become moderately severe with secondary infection complications (IGA 3, 50 % affected skin). Prick-tests with allergens of milk, eggs, wheat, fish were carried out. High sensitization to egg and controversial to cow's milk was found. The results were clarified during enzyme immunoassay: IgE ovomucoid — 0,78 IU/ml (norm <0,3 IU/ml); cow's milk 0,01 kUA/l; casein — 0,01 kUA/l (norm <0,1 kUA/l).

Considering the infected AtD, "hydrocortisone + natamycin + neomycin" 2 times a day was used in the therapy. Cosmetics on infected foci was canceled, while maintaining the treatment of dry unaffected skin. It is recommended to limit household contacts with eggs. After 2 weeks, the rash is residual (IGA 0–1). The cow's milk formula was returned to the diet without exacerbations of the skin process.

Conclusion. The case illustrates that sensitization in children can begin and be maintained without oral ingestion of the allergen. Sensitization at the age of up to 6 months is likely with a moderate-severe recurrent course of dermatitis. A specific allergological examination can be conducted with a developed disease at an early age. Skin tests and enzyme immunoassay are applicable in infants. The appointment of a diet without examination is unreasonable and should not be used.

Keywords: food allergy, atopic dermatitis, infants.

For citation: Masalskiy SS, Smolkin YS, Smolkina OY. Clinical case of early debut of food allergy in a child up to 6 months. *Allergy and immunology in pediatrics*. 2022; 3: 5–13. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-5-13>

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия является частым явлением и высоко вероятным патогенетическим фактором при развитии атопического дерматита. Сенсибилизация выявляется примерно у половины детей с АД, она способна вызывать симптомы поражения кожи и поддерживать воспаление. Тактика, предложенная Европейской академией дерматологов и венерологов (EADV) в 2020 году, предлагает обследование всех детей с упорным течением дерматита для исключения пищевых триггеров. В ка-

честве наиболее частых аллергенов, вызывающих реакцию у детей первых лет жизни, названы коровье молоко, куриные яйца, пшеница, соя, фундук и арахис [1]. Несмотря на эти хорошо известные работы, которые повторяют информацию крупных наблюдений, до настоящего времени в практике встречаются сложности при аллергологическом обследовании детей, связанные с выбором метода и перечня подозреваемых аллергенов. Наиболее распространенными заблуждениями являются мифы о невозможности определения причинной

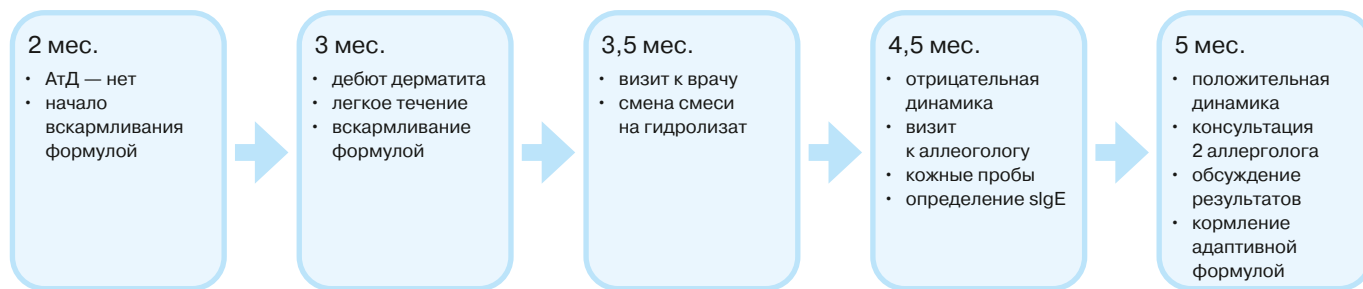


Рис. 1. Графический абстракт временной линии клинического случая

Fig. 1. Graphical abstract of the clinical case timeline

сенсibilизации у детей и об исключительной роли орального пути проникновения аллергена через съеденную пищу. Клинические рекомендации МЗ РФ «Атопический дерматит» (КР 265, 2021)¹ не освещают вопросы обследования детей раннего возраста и подробно не разбирают тактику выбора аллергенов. Эти вопросы рассмотрены в первой части позиционной статьи АДАИР, в которой изложены диагностические принципы при АтД у детей. Невзирая на важность и научную доказательность этой информации, в качестве обязательного к исполнению юридического документа публикация не может использоваться [2].

В данной публикации мы рассматриваем типичный пример пациента с ранним дебютом пищевой аллергии и АтД, чтобы продемонстрировать правильную диагностическую тактику обследования детей первого года жизни с АтД.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочке на момент первичного обращения в наш специализированный центр — 4,5 месяца. Жалобы родителей при первичном осмотре на симметричную сыпь в области разгибательных поверхностей верхних и нижних конечностей, на лице, одиночные очаги на туловище, которые на фоне предыдущего лечения и диеты трансформировались в распространенную сыпь с зудом и мокнутием.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных родов в срок. Течение перинатального периода проходило без особенностей. В возрасте 1–2 месяцев на лице отмечались акне новорожденных, которые прошли самостоятельно. Вакцинация начата в роддоме, далее — отвод от прививок в связи с непрерывным прогрессирующим течением АтД. До 1,5 месяца находилась исключительно

на естественном вскармливании, далее переведена на искусственное вскармливание адаптированной молочной формулой в связи с алактацией у матери. Прикорм до момента наблюдения не вводился.

В семейном анамнезе — дерматит неясного генеза у отца, развившийся во взрослом возрасте, аллергические болезни отрицаются. Бытовые условия удовлетворительные, животных дома нет.

Анамнез заболевания: болеет с момента первичного осмотра примерно 6 недель (Рис. 1). По описанию родителей, процесс начался с появления ограниченной яркой сливной папулезной сыпи на разгибательных поверхностях конечностей и лице. На момент дебюта заболевания при обращении к педиатру в возрасте около 3,5 месяца тяжесть дерматита по описанию (и представленным в 4,5 месяца фотографиям) соответствовала легкой степени по шкале оценки тяжести дерматита Investigator's global assessment (IGA)² и составляла 2 балла (шкала IGA, рекомендована клиническими рекомендациями «Атопический дерматит», id: 265, 2021). Площадь пораженной кожи оценивалась в 10%. Осмотрена по месту жительства педиатром, после чего выставлен диагноз: «Атопический дерматит, младенческая форма. Аллергия на белок коровьего молока». Обследована не была. Рекомендована диета с исключением белка коровьего молока, после чего переведена на вскармливание глубоко гидролизованной молочной формулой. В качестве наружного ухода за кожей на области высыпаний назначены средства увлажняющих косметических средств.

В течение примерно 3 недель наблюдалась явно отрицательная динамика трансформации поражения кожи, сыпь стала более распространенной. Максимально поражены живот, разгибатели конеч-

¹ https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2

² <https://www.eczemacouncil.org/research/investigator-global-assessment-scale/>

ностей, лицо, менее спина. При осмотре в области живота, на руках — очаги с четкими границами, желтыми корками. На голенях имеются участки поражения с мокнутием. В связи с ранним возрастом ребенка оценка наличия и степени выраженности зуда затруднительна, но девочка крайне беспокойна, нарушен сон. Симметричность сыпи оценить затруднительно из-за ее обильного сливного характера. Щеки поражены с обеих сторон, сухие, яркие. Тяжесть состояния соответствует IGA 3. Площадь пораженной кожи оценена в 50%.

Обратились в специализированный центр к аллергологу примерно в 4,5 мес. В связи с отсутствием клинического улучшения после применения молочной формулы на основе полностью гидролизованного белка, диагноз аллергии на БКМ был подвергнут сомнению. Обращали на себя внимание инфицированный характер сыпи у ребенка и игнорирование в терапии топических глюкокортикостероидов. Кроме того, увлажняющая косметика была назначена в остром периоде заболевания на воспаленные участки кожи. Быстрое распространение сыпи могло быть связано как с продолжающимся контактом с аллергеном, так и вторичным инфицированием после нанесения косметических средств на пораженные участки, приводящим к распространению патогенной флоры, определяющей вторичное инфицирование.

Учитывая приведенную выше информацию, среднетяжелое течение АтД, но относительно чистую поверхность спины у ребенка, было решено провести аллергологическое обследование методом кожного тестирования.

На свободном от сыпи участке кожи между лопатками нанесены растворы гистамина 0,01% и тест-контрольной жидкости в качестве положительного и отрицательного контролей соответственно. После получения волдыря > 3 мм в диаметра месте нанесения гистамина было выполнено прик-тестирование с аллергенами молока, яйца, рыбы и пшеницы. Выбор был связан со статистически частым развитием пищевой аллергии в раннем возрасте на эти аллергены.

После проведения тестирования через 10–15 минут на коже визуализируется четкий волдырь ($d = 5\text{--}6\text{ мм}$) на месте прика с аллергеном куриного яйца, остальные аллергены: пшеница и рыба — дали отрицательный результат, прик-тест к молоку — па-

пула размером меньше 1 мм, то есть результат оценен как сомнительный (в пределах чувствительности кожи к проведению прик-теста), после чего был сделан обоснованный вывод об имеющейся гиперчувствительности к куриному яйцу и о маловероятной аллергии к белкам коровьего молока. Однако, для уточнения диагноза дополнительно выполнено определение специфических антител IgE к белку куриного яйца — овомукоиду, цельному коровьему молоку и казеину. Выбор белков был связан с необходимостью уточнить, возможно ли употребление термически обработанных продуктов в дальнейшем. Дополнительным поводом стало утверждение, что овомукоид и казеин — предикторы более длительного и тяжелого течения дерматита и уточнение сенсибилизации к этим протеинам полезно для прогноза течения заболевания [3].

До получения результатов аллергологического обследования и положительной динамики трансформации поражения кожи характер вскармливания сохраняли. Родителям были даны подробные рекомендации, содержащие советы по максимальному исключению любых контактов с яйцом и его дериватами, в том числе тщательному мытью рук родителей после контакта с продуктом. Также рекомендована наружная противовоспалительная терапия: комбинированный препарат, имеющий в составе топический кортикостероид и антибиотик — «гидрокортизон + натамицин + неомицин» дважды в сутки. Препарат, согласно инструкции, назначается до 1 года с осторожностью³. В связи с инфицированностью сыпи было принято решение об использовании этой комбинации, а не чистого топического стероида. Рекомендован рациональный уход за кожей, характеризующийся ее бережным очищением и избеганием физических триггеров дерматита, а также запретом нанесения косметики на явно инфицированные участки, что помогает избежать вторичной обсемененности бактериями.

В течение первой недели отмечалась положительная динамика трансформации поражения: исчезли косвенные признаки зуда — ребенок стал спокоен, ночной сон восстановился, сыпь почти полностью угасла. Было рекомендовано продолжить терапию до 2 недель с целью полного купирования воспаления кожи.

Спустя неделю получены результаты иммуноферментного исследования специфических IgE

³ Инструкция по применению ЛСП № 012689/02. Дата регистрации: 2008-10-13. Дата переоформления: 2017-06-01.

к аллергенам: овомукоид — 0,78 МЕ/мл (норма <0,3 МЕ/мл); коровье молоко — 0,01 кЕда/л; казеин — 0,01 кЕда/л (норма <0,1 кЕда/л). По результатам обследования сделан обоснованный вывод об отсутствии гиперчувствительности к белкам коровьего молока, после чего в рацион вернули гипоаллергенную, частично гидролизованную, профилактическую молочную формулу, которую ребенок перенес нормально без высыпаний на коже.

Рекомендовано продолжить уход за кожей и расширение диеты. Введение прикормов разрешено по возрастным потребностям без специальных ограничений, за исключением куриных яиц и всех их дериватов (мучные изделия промышленного производства с вероятным содержанием следов куриного яйца). Вопрос о введении яйца в рацион будет рассмотрен на будущих консультациях. Плановую вакцинацию до года рекомендовано проводить без опасений. Вакцинацию препаратами, созданными на основе сред, содержащих куриные и (или) перепелиные яйца, рекомендовано проводить с осторожностью. Решение вопроса о способе и выборе препарата будет проведено ближе к 12 месяцам жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор причинных аллергенов

Исследования, показывающие преобладание при первичной сенсibilизации ингаляционного и контактного пути проникновения аллергена над оральным (пищевым), доступны на протяжении последних 10–20 лет. Употребление аллергенов в пищу было связано с более частым развитием переносимости и толерантности к антигену, а ингаляционный и чрез кожный пути приводили к презентации антигена макрофагами Т-лимфоцитам хелперам и В-лимфоцитам, что заканчивалось сенсibilизацией и продукцией специфических IgE [4]. Более того, показано, что раннее введение аллергенных продуктов способно предотвратить пищевую аллергию [5].

Проникновение аллергена через поврежденные барьеры вызывает сенсibilизацию и развитие АтД в эксперименте на животных и при анамнестическом наблюдении за людьми. Были выявлены достоверные закономерности: в жилищах пациентов с аллергией на арахис в домашней пыли концентрации белков этого бобового были в 10 раз выше, по сравнению с домами детей без аллергии [6, 7]. В настоящее время обсуждается повышение проницаемости кожи в качестве наи-

более вероятного первичного пускового триггерного контакта, определяющего высокую вероятность развития аллергических болезней у детей раннего возраста, особенно АтД. Существование подобного пути проникновения аллергена подтверждено множеством исследований [8].

Глубоко неверным является распространенная практика немедленно объявлять любое проявление АтД у ребенка раннего возраста аллергическим, ввиду того, что в развитии заболевания принимают участие и неаллергические триггеры [9]. Даже при наличии пищевой сенсibilизации, как в нашем наблюдении, утверждение об исключительной роли протеинов коровьего молока будет ошибочным.

Несмотря на указанные факты, в практику трудно ввести рекомендацию о необходимости обследования детей на аллергены, которые не использовались в пищу. У педиатров сохраняются затруднения при постановке диагноза пищевой аллергии и выборе диагностической тактики. До настоящего времени существует практика игнорирования возможности попадания аллергена в организм младенца раннего возраста иным способом, отличным от проглатывания. Это приводит к ошибочной практике ограничения списка возможных аллергенов только употребленными ранее или употребляемыми в пищу белками на момент обращения к врачу.

Рассмотрим воздействие аллергенных триггеров в данном клиническом кейсе и проследим их связь с обострениями АтД.

В нашем случае высыпания появились в 3 мес. Ребенок получал в пищу адаптированную молочную смесь с 1,5 мес., и к времени дебюта дерматита (3 месяца) исключительно искусственное вскармливание продолжалось не менее 1,5 мес. В 3 мес. подозрение педиатра на пищевую аллергию к белкам коровьего молока привело к смене обычной адаптированной формулы на полностью гидролизованную. Ясно, что в 3 мес. употребления иных продуктов (яйца, рыбы, пшеницы) не было. Даже если рассматривать возможность первичной сенсibilизации к яйцу через грудное вскармливание, то с 1,5 мес. до посещения аллерголога (4,5 мес.) орального контакта с яйцом не было. Дебют АтД произошел через 1,5 мес. после контакта с молоком матери (в 3 мес.), и обострения АтД (с 3 до 4,5 мес.) наблюдались уже на фоне вскармливания обычной адаптированной форму-

лой. Состояние было стандартно расценено как проявления гиперчувствительности к БКМ, после чего последовала смена формулы на гидролизную без диагностического обследования.

Существующие рекомендации при подозрении на аллергию к БКМ предлагают смену формулы на полный сывороточный или казеиновый гидролизат на 2–4 недели с диагностической целью, а в случае положительного исхода — автоматическое продление безаллергенной диеты на 6 месяцев. Однако в течение 4 недель улучшение не наблюдалось, а ребенок продолжал вскармливаться гидролизованной формулой. Не ясно, что помешало выполнить обследование перед назначением диетотерапии. Перевод на полностью гидролизованную формулу достаточно травмирующий метод для ребенка по причине неприятного вкуса смеси. Как правило, дети едят такую смесь значительно хуже, порой полностью отказываясь от нее в первые дни, что создает психологически сложную ситуацию в семье. Нельзя забывать о более высокой стоимости такой формулы, увеличивающей финансовое бремя родителей, особенно если они вынуждены поддерживать элиминационную диету в течение нескольких месяцев.

Метод диагностического введения гидролизной формулы может привести к ошибке, поскольку в случае улучшения состояния на фоне применения гидролизата нет уверенности, что именно диета привела к купированию воспаления в коже, а неприменение, например, грамотной наружной терапии. Напротив, ухудшение состояния на фоне элиминации с помощью гидролизованной формулы может свидетельствовать о нескольких вариантах: аллергия к БКМ маловероятна и есть другой аллерген; или наоборот — аллергия крайне сильная и происходит реакция на остаточные частично гидролизованные протеины гидролизованной формулы; или — присоединились инфекционные осложнения; или — это не АтД; или — возможно действие второго аллергена дополнительно к существующей аллергии на молоко. Многочисленные вышеупомянутые факторы могут присутствовать в разных сочетаниях, увеличивая количество вариантов. Ведение пищевого дневника, на которое по предложению многих специалистов, уповают дотошные и ответственные родители, в любом возрасте чревато ситуациями, когда, кроме пищевых продуктов, на кожу действуют другие триггеры, изменяя течение заболевания.

Приведенный нами пример ярко иллюстрирует типичные затруднения на этапе постановки диагноза и терапии АтД, связанного или не связанного с пищевой сенсibilизацией, основными из которых являются отказ от аллергологического обследования и использования кортикостероидов. Истинным аллергеном в рассмотренном кейсе оказались протеины куриного яйца. Молоко не вызвало патологических реакций, однако было включено в причинные триггеры на основании данных статистики и согласно паралолизму о единственном возможном аллергене до 6 мес. — молочной формуле. Неверное суждение привело к неверной тактике и лечению. Репутационные потери врачей, которые оказывали помощь ребенку, оценить сложно, но родители непременно выводы из ситуации сделали.

Обсуждение терапии

Топические глюкокортикостероиды являются основой лечения АтД и первой линией назначения у детей, начиная с 4-месячного возраста. Затягивание назначения противовоспалительной терапии одновременно с продолжающимся контактом с релевантным аллергеном привело к распространению воспалительных изменений в коже. Стероидофобия при лечении АтД не может быть оправдана. Исследования подтверждают высокую безопасность негалагенизированных топических препаратов сроком до 4 недель и отсутствие изменений выработки системных стероидов на фоне их применения, хотя при выборе точной диагностической и терапевтической тактики применение наружных глюкокортикостероидов у детей раннего возраста составляет не более 2 недель [10].

Использование эмолентов всегда связано с риском инфицирования кожи. Неповрежденные кожные барьеры способны противостоять инфекции, более того, применение эмолентов с иммуномодулирующим и антистафилококковым действием способно повышать биологическое разнообразие сапрофитной флоры и противостоять образованию биопленок [11]. Однако не будем игнорировать данные о том, что назначение эмолентов даже условно здоровым детям способствовало учащению случаев инфекций, вероятно вследствие неверного их применения [12]. В нашем случае избыточное назначение косметических средств привело к инфицированию кожи и усугублению поражения кожи.

Таблица 1. **Рекомендации АДАИР по диагностике пищевой аллергии при атопическом дерматите у детей.**
Смолкин Ю. С. (2020) [13]
 Table 1. **ADAIR recommendations for diagnosing food allergies in atopic dermatitis in children.**
Smolkin Yu. S. (2020) [13]

1. Для доказательства непереносимости пищевых продуктов следует проводить специальное аллергологическое обследование.
2. Проведение аллергологического обследования с помощью элиминационно-провокационных тестов с пищевыми аллергенами является не только информативным, но и необходимым в случае сомнений по поводу аллергенности пищевого продукта.
3. Неверным является утверждение о нецелесообразности аллергологического обследования у детей раннего возраста, основанное на ошибочном представлении о «множественности» или «поливалентности» пищевой аллергии, так как подавляющее большинство всех больных с АтД в сочетании с пищевой аллергией реагируют только на один или два пищевых аллергена.
4. Пищевыми аллергенами, наиболее значимыми при атопическом дерматите, считаются белки куриного яйца, молока и рыбы. В возрасте от 1 до 3 лет спектр сенсibilизации меняется мало, однако несколько снижается процент детей, имеющих аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, и увеличивается число детей, имеющих аллергию к злакам.
5. Процент детей, имеющих аллергию к пищевым антигенам, с увеличением возраста постепенно, но значительно уменьшается, а в спектре аллергенов ведущими становятся ингаляционные: аллергены клещей домашней пыли, пыльцевые, грибковые, эпидермальные.
6. У части детей пищевая аллергия сохраняется в старшем возрасте, а иногда продолжает играть существенную роль во взрослый период жизни.

Обсуждение диагностики

Авторы данной статьи принимали участие в описании обоснованного диагностического алгоритма диагностики пищевой сенсibilизации у детей в рамках позиционных статей Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, посвященных атопическому дерматиту и пищевой аллергии, согласно которым при отсутствии ярко выраженной реакции непосредственно сразу после употребления пищевого продукта, но при упорном течении АтД показано аллергологическое обследование (табл. 1) [13].

Неоднократно подчеркивается — сенсibilизация не является обязательным фактором развития АтД. Легкие формы заболевания в раннем возрасте преимущественно протекают без значимых иммунологических нарушений, и если после рациональной противовоспалительной терапии дерматит купирован, то диагностика может быть необязательной. Рецидивы и среднетяжелое течение требуют расширения диагностических мероприятий [1, 2, 13].

Созревание иммунной системы заканчивается уже в детском возрасте вскоре после рождения, однако механизмы выработки антител, в частности IgE и IgG, к 3–6 месяцам уже могут считаться вполне зрелыми. Начиная уже с 3 месяцев на практике мы видим адекватную выработку специфических антител IgG при вакцинации или после инфекции, а в патологическом случае после про-

дукции специфического IgE возникает дебют пищевой аллергии и АтД.

Согласительные документы Всемирной организации аллергии (WAO) не ограничивают предельные возрастные лимиты использования аллергодиагностики, в частности кожных проб и определения сывороточного IgE. Некоторым ограничением может быть меньшая реактивность кожи у младенцев (кстати, и у пожилых пациентов), а также распространенность поражения кожи, но в общем при наличии АтД можно предполагать вполне зрелый иммунологический процесс, закончившийся образованием антител [14]. Мы считаем, что методика проведения кожных проб у детей раннего возраста требует обязательного использования метода «укола-прика» (от *англ.* «prick-test»), так как скарификационный метод является слишком грубым и травматичным способом раздражения нежной кожи детей раннего возраста и способным привести к большей вероятности ложноположительных результатов в месте нанесения аллергена.

Использование иммуноферментного анализа в детском возрасте, как видно из примера выше, вполне возможно. Причем для определения специфического IgE к белкам коровьего молока использовался метод ImmunoCAP®, характеризующийся высокой чувствительностью и специфичностью вследствие использования микропористого носителя для антигена. Антитела к овомукоиду опре-

Таблица 2. Рекомендации АДАИР по диетотерапии при atopическом дерматите [13]
Table 2. APAIR Dietary Guidelines for Atopic Dermatitis [13]

1. При наличии <u>доказанной</u> аллергической реакции на пищевой продукт целесообразно исключить из питания ребенка все комбинированные продукты, в состав которых входит данный аллергенный белок. <i>Примечание.</i> Это связано с тем, что часто даже минимальное количество аллергенной пищи может вызвать обострение atopического дерматита. Врачу следует полно информировать больного о возможных «скрытых» источниках, содержащих минимальные количества аллергена. Примером служит минимальное количество яичного белка в майонезе, кондитерских изделиях, приготавливаемых из сдобного теста.
2. Вероятность (даже высокая) наличия перекрестных аллергических реакций не должна являться причиной исключения каких-либо продуктов питания без предварительного получения сведений об их явной непереносимости с помощью элиминационно-провокационной диеты (пробы). Информация о возможной перекрестной аллергии может служить лишь основанием для более тщательного отбора «подозреваемых» продуктов питания для тестирования. <i>Примечание.</i> Необходимо информирование больного о возможном наличии перекрестной аллергии, когда схожие по антигенной структуре белки вызывают аллергические реакции. Например, у детей с аллергией на белки коровьего молока может наблюдаться аллергическая реакция на говядину и некоторые ферментные препараты, приготовленные из слизистой оболочки желудка и поджелудочной железы крупного рогатого скота.
3. Элиминационная диета у детей является временной мерой, поскольку <u>после нескольких месяцев</u> полного исключения аллергенного продукта из питания, большинство детей может употреблять ранее непереносимую пищу. В связи с этим длительность элиминационной диеты должна составлять 6–12 месяцев. По истечении этого срока проводится провокационная пищевая проба (диета) для определения возможности включения данного пищевого продукта в рацион ребенка. <i>Примечание:</i> следует отметить, что у некоторых детей с atopическим дерматитом длительное, в течение нескольких лет, исключение из питания таких аллергенов, как куриное яйцо или рыба, не вызывает редукции аллергической реакции.

делены при помощи методики IMMULITE® 2000, которая, как считается, имеет сравнительно меньшую чувствительность, но ее возможностей оказалось достаточно для выделения специфического IgE к белкам куриного яйца в возрасте 4,5 мес.

Подозреваемые продукты, показавшие отсутствие сенсибилизации по данным кожных проб и иммуноферментного анализа и без явлений анафилаксии в анамнезе, могут быть введены в пищу практически без риска системных реакций, что и было продемонстрировано в нашем клиническом случае при повторном введении в рацион белков коровьего молока.

Обсуждение диетотерапии

Клинический случай ярко демонстрирует, что отступление от стандартного алгоритма диагностики, отказ от проведения клинического и лабораторного специфического аллергологического обследования ведет к неверной тактике диетотерапии. Исключение продуктов питания на основе статистических данных может быть причиной неэффективности терапии и значительно снижать качество жизни семей с детьми, страдающими АтД.

Мы рекомендуем придерживаться алгоритма диетотерапии, приведенного нами в статье 2020 года, которую мы упоминали ранее (см. табл. 2) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Использование клинического персонализированного подхода к терапии с опорой на актуальные рекомендации профильных сообществ необходимо внедрять в реальную практику специалистов. Кожные пробы являются доступным методом диагностики аллергических заболеваний и могут использоваться для первичной диагностики. В случае необходимости уточнения диагноза для детей раннего возраста доступны высокочувствительные методики иммуноферментного анализа, которые могут уточнить диагноз в том числе и с использованием методов молекулярной диагностики индивидуальных аллергенов. Представленный случай не относится к редким, но демонстрирует практическое применение академических знаний об основах иммунологии и показывает активное внедрение персонализированной медицины в детскую аллергологию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. Published online November 17, 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.16892>.

2. Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, Kruglova LS, Kudryavtseva AV, Meshkova RY, Migacheva HB, Khakimova RF, Cheburkin AA, Kuropatnikova EA, Lyan NA, Maksimova AV, Masalskiy SS, Smolkina OY. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version) part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 60 (1): 4–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
3. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016; 27 (S23): 1–250. doi:<https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
4. Brough HA, Nadeau KC, Sindher SB, et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: what is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*. 2020; 75 (9): 2185–2205.
5. Mikhail I, Prince BT, Stukus DR. Update on early introduction of peanut to prevent allergy development: challenges with implementation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19 (11): 51.
6. Frossard CP, Tropia L, Hauser C, Eigenmann PA. Lymphocytes in Peyer patches regulate clinical tolerance in a murine model of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113 (5): 958–964.
7. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006; 38 (4): 441–446.
8. Krawiec M, Fisher HR, Du Toit G, Bahnson HT, Lack G. Overview of oral tolerance induction for prevention of food allergy—Where are we now? *Allergy*. 2021; 76 (9): 2684–2698. doi:10.1111/all.14758.
9. Alkotob SS, Cannedy C, Harter K, et al. Advances and novel developments in environmental influences on the development of atopic diseases. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; (June): 3077–3086. doi:10.1111/all.14624.
10. Wood Hickman LK, Davallow Ghajar L, Conaway M, Rogol AD. Evaluation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Suppression following Cutaneous Use of Topical Corticosteroids in Children: A Meta-Analysis. *Horm Res Paediatr*. 2018; 89 (6): 389–396. doi:10.1159/000489125.
11. Galliano MF, Bäsler K, Caruana A, et al. Protective effect of *Aquaphilus dolomiae* extract-G1, ADE-G1, on tight junction barrier function in a *Staphylococcus aureus*-infected atopic dermatitis model. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 Suppl 5: 30–36. doi:10.1111/jdv.16516.
12. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomized controlled trial. *The Lancet*. 2020; 395 (10228): 962–972. doi:10.1016/S0140-6736(19)32984-8.
13. Smolkin YuS, Masalskiy SS, Cheburkin AA, Gorlanov IA. The role of food allergy in the development of atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020; 1: 26–35. DOI: 10.26442/26586630.2020.1.200019.
14. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *The World Allergy Organization journal*. 2016; 9 (1): 33. doi:10.1186/s40413-016-0122-3.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Масальский С. С. — написание текста, наблюдение пациента.

Смолкин Ю. С. — редакция текста.

Смолкина О. Ю. — наблюдение пациента, редакция текста.

Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Статья поступила 06.06.2022

Статья принята в печать 23.07.2022

УДК 616-035

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Ревякина В. А. входит в редакционную коллегию журнала.

**Е. А. Глухова^{1,2,3}, Е. Д. Кувшинова¹, В. А. Ревякина¹**¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, Россия² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница им. З. А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, 125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Россия³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, Россия

Глухова Евгения Александровна — врач-дерматовенеролог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой, УДКБ ФГАОВ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, ORCID ID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

Кувшинова Елена Дмитриевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-аллерголог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ORCID ID: 0000-0003-3650-6305, e-mail: len.kuwshinowa@yandex.ru.

Ревякина Вера Афанасьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Российская Федерация, ORCID ID: 0000-0002-1149-7927, e-mail: 5356797@mail.ru.

Аннотация

По последним данным, ключевыми молекулами патогенеза атопического дерматита являются цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13, которые инициируют и поддерживают Th2-воспаление. Таргетная терапия препаратом дупилумаб ингибирует сигнальную функцию этих цитокинов путем связывания субъединицы IL-4R α , являющейся частью рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Препарат разрешен для лечения пациентов в возрасте старше 6 лет со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита. Эффективность и безопасность дупилумаба подтверждены результатами клинических исследований.

Материал и методы. Под постоянным наблюдением находилось 27 детей с тяжелым течением атопического дерматита в возрасте 8–18 лет. Все пациенты получали системное лечение препаратом дупилумаб, наружно использовали топические глюкокортикостероиды (по необходимости), эмоленты (два раза в день). Дозирование дупилумаба производилось согласно инструкции к препарату.

Результаты исследования. Спустя 26 недель комплексной терапии у 96,3% пациентов было достигнуто значение индекса IGA = 0/1 и улучшение на 75% по индексу EASI-75. Индекс SCORAD снизился со среднего значения 78,8 баллов до 13,7. Среднее значение общего IgE через 6 месяцев снизилось на 1518 кЕ/л. У 2 (7,4%) пациентов отмечался конъюнктивит, который не являлся основанием для отмены препарата.

Выводы. На фоне лечения дупилумабом наблюдается значительное снижение выраженности основных клинических симптомов атопического дерматита, в том числе зуда, нарушения сна.

Ключевые слова: атопический дерматит, дупилумаб, SCORAD, EASI, IGA.

Исследование получило одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Глухова ЕА, Кувшинова ЕД, Ревякина ВА. Опыт применения дупилумаба у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 14–23. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Для корреспонденции:

Глухова Евгения Александровна, врач-дерматовенеролог отделения аллергологии и диетотерапии клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Детской городской клинической больницы им. З. А. Башляевой, УДКБ ФГАОВ ВО Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Москва, Российская Федерация).

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21.

E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

For correspondence:

Evgeniia A. Glukhova, dermatovenereologist of the clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyeva, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University).

Address: 21 Kashirskoe highway, Moscow, 115446, Russia.

E-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

Received 06.06.2022

The article is accepted for publication 23.07.2022

There is no source of funding.

Conflict of interest: V. A. Revyakina is a member of the editorial board.

E. A. Glukhova^{1,2,3}, E. D. Kuvshinova¹, V. A. Revyakina¹

¹ Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, 2/14, Ustyinsky proezd, Moscow, 109240, Russia

² Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva of the Moscow Department of Health, 28, st. Geroev Panfilovtsev, Moscow, 125373, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, st. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Glukhova Evgeniia Aleksandrovna, dermatovenereologist of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Children's City Clinical Hospital named after Z. A. Bashlyaeva, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0002-3004-6646, e-mail: evgeniya.shmeleva1994@yandex.ru.

Kuvshinova Elena Dmitrievna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Allergist of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, ORCID ID: 0000-0003-3650-6305, e-mail: len.kuvshinova@yandex.ru.

Revyakina Vera Afanas'evna, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Allergology and Diet Therapy of the Clinic of Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-1149-7927, e-mail: 5356797@mail.ru.

Abstract

According to recent data, the key molecules in the pathogenesis of atopic dermatitis are the cytokines IL-4 and IL-13, which initiate and maintain Th2 inflammation. Targeted therapy with dupilumab inhibits the signaling function of these cytokines by binding to the IL-4R α subunit, which is part of the IL-4 and IL-13 receptor complexes. The drug is approved for the treatment of patients over 6 years of age with moderate to severe AD. The efficacy and safety of dupilumab have been confirmed by the results of clinical studies.

Materials and methods. 27 children with severe AD at the age of 8–18 years were under constant supervision. All patients received systemic treatment with dupilumab, topically used topical glucocorticosteroids (if necessary), emollients (twice a day). Dosing of dupilumab was carried out according to the instructions for the drug.

Results. After 26 weeks of complex therapy, 96,3% of patients achieved an IGA index value of 0/1 and an improvement of 75% according to the EASI-75 index. The SCORAD index dropped from an average of 78,8 points to 13,7. The average value of total IgE after 6 months decreased by 1518 kU/l. In 2 (7,4%) patients, conjunctivitis was noted, which was not a reason to discontinue the drug.

Conclusion. During treatment with dupilumab, there is a significant decrease in the severity of the main symptoms of atopic dermatitis, including itching, exacerbations.

Keywords: atopic dermatitis, dupilumab, SCORAD, EASI, IGA.

The study was approved by the local ethics committee. All patients agreed to conduct the study.

For citation: Glukhova EA, Kuvshinova ED, Revyakina VA. Experience with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 14–23. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-14-23>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи у пациентов всех возрастных групп [1]. Так, по некоторым данным, распространенность АтД составляет от 15 до 20% у детей и от 7 до 10% у взрослых [2, 3]. Число страдающих АтД неуклонно растет, что обуславливает возросший интерес ученых, организаторов здравоохранения и практикующих врачей (аллергологов-иммунологов, дерматовенерологов, педиатров, врачей общей практики) к данной патологии [4]. В 95% случаев заболевание дебютирует в возрасте до 5 лет и является одним из первых проявлений атопии у детей. Имен-

но АтД рассматривают первой ступенью в реализации атопического марша — процесса, когда вслед за поражением кожи с сопутствующей в большинстве случаев пищевой аллергией происходит формирование клинических симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита [5]. Хроническое рецидивирующее течение АтД отличается многообразием и тяжестью клинических проявлений, которые сопровождаются изнурительным зудом, нарушением сна, хроническим стрессом, что негативно влияет на качество жизни пациентов и членов их семей [6]. АтД требует значительных финансовых затрат со стороны семьи, так и системы здравоохранения во всех странах мира.

До недавнего времени пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением АтД была рекомендована системная терапия, состоящая из системных глюкокортикостероидов, циклоспорина и фототерапии. Однако данные методы терапии имеют ограничения ввиду большого числа серьезных побочных эффектов, а фототерапия трудоемка и недоступна для большинства пациентов [7]. В последние годы благодаря исследованиям и открытиям современной науки достигнут значительный прогресс в понимании патогенетических процессов АтД, что привело к пересмотру существующих взглядов на его лечение и профилактику. Это нашло отражение в международных, а затем и национальных согласительных документах. В Российской Федерации в 2021 году были утверждены клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АтД у взрослых и детей МЗ РФ [8].

ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АТД

АтД характеризуется как гетерогенное заболевание, в основе которого лежит взаимодействие нарушенного эпидермального барьера, дисфункции иммунного ответа, генетической предрасположенности к атопии и факторов окружающей среды. Нормальное строение эпидермиса кожи предотвращает трансэпидермальную потерю воды, пенетрацию микробных агентов и аллергенов. При АтД нарушена барьерная функция кожи за счет снижения экспрессии структурных белков (филаггрина, кератина, лорикрина и инволюкрина) и молекул клеточной адгезии (десмоглеинов и окклюдина), а также за счет дефицита липидов, особенно длинноцепочечных жирных кислот и церамидов [9]. Экспон-зон-факторы и проникающие через эпидермальный барьер чужеродные антигены стимулируют активацию дендритных клеток и синтез кератиноцитами интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-25, ИЛ-33, тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), что приводит к дифференцировке CD4⁺ Т-лимфоцитов в регионарных лимфоузлах в сторону Т-хелперов 2-го типа (Th2) и запускает Th2-воспаление [10]. В острой стадии АтД в коже больных присутствуют главным образом Th2-клетки, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31; Th22-клетки, синтезирующие ИЛ-22, и в меньшей степени Т-хелперы 17 типа. ИЛ-31 индуцирует продукцию хемокинов CCL1, CCL17, CCL22, привлекающих в кожу иммунные клетки и способствующих дальнейшему развитию аллергического

воспаления [11]. Хроническое воспаление при АтД поддерживается не только Th2-цитокинами, но и практически всеми клонами Т-хелперов, а также врожденными лимфоидными клетками, продуцирующими ИЛ-5 и ИЛ-13 [12]. Кроме того, в этот период в коже повышены уровни следующих провоспалительных цитокинов: ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-22, интерферон ИНФ- γ , ИЛ-3 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF) [13].

ИЛ-4/13

ИЛ-4 и ИЛ-13, цитокины Th2-воспаления, являются ключевыми молекулами патогенеза АтД. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ИЛ-4 является ключевым цитокином в инициации Th2-воспаления, в то время как ИЛ-13 играет большую роль в его поддержании. Такая функциональная активность обусловлена способностью эффекторных клеток к синтезу рецепторов данных цитокинов. Известно, что рецептор ИЛ-4 имеет гетеродимерное строение. Общая субъединица рецептора имеет альфа-цепь (IL-4R α), другая субъединица может быть представлена либо γ С-цепью, либо субъединицей IL-13R α 1. В первом случае рецептор синтезируется на гемопоэтических клетках (лимфоцитах, макрофагах, моноцитах) и реализует передачу сигнала ИЛ-4. Во втором случае рецептор синтезируется на негемопоэтических клетках, таких как кератиноциты, волосяные фолликулы, эпидермальные сальные железы, потовые железы, эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты и даже некоторые нейроны. Данный рецептор обладает высокой аффинностью и к ИЛ-4, и к ИЛ-13 [14, 15].

Таким образом, ИЛ-4 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-клетки [16]. После праймирования Th2-клетки высвобождают несколько ключевых цитокинов воспаления (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 и ИЛ-9), которые имеют решающее значение для рекрутирования эозинофилов и тучных клеток, а также для стимуляции активности В-клеток [17–19]. Тучные клетки и базофилы активируются как ИЛ-4, так и ИЛ-13 с последующим высвобождением медиаторов воспаления [20]. ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в переключении синтеза В-клетками иммуноглобулинов (Ig) класса М на IgE [17, 21–23]. Недавно также было установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-13 участвуют в патогенезе нейрогенного зуда, действуя непосредственно на сен-

сорные нейроны и посредством взаимодействия с ИЛ-31 [24–26]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 вносят существенный вклад в нарушение барьера, наблюдаемое при АтД путем подавления синтеза структурных белков (филаггрина и лорикрина), торможения полного созревания кератиноцитов, а также путем снижения выработки антимикробных пептидов, делая кожу склонной к инфицированию [27]. Кроме того, ИЛ-13 играет уникальную роль в воздействии на дермальные фибробласты, стимулируя выработку коллагена и фиброз, что приводит к ремоделированию кожи и ее лихенизации [28, 29].

Таким образом, влияние ИЛ-4 и ИЛ-13 сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания, поддержание ими хронического воспаления в коже при Th2-воспалении обуславливает поиск препаратов, ингибирующих их. Одним из таких препаратов является Дупилумаб.

Дупилумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, IgG4, которое таргетно связывается с общей субъединицей гетеродимерного рецептора ИЛ-4, альфа-цепью IL-4R α , тем самым блокируя передачу цитокин-индуцированных сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к подавлению Th2-воспаления и снижению маркеров воспаления: общего и специфических IgE, периостина, хемокинов CCL17, CCL18, тимус-ассоциированного регуляторного хемокина (TARC), а также уменьшению толщины пораженной кожи [30].

В ходе многочисленных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований препарат продемонстрировал свою безопасность и эффективность у пациентов с различными атопическими заболеваниями:

- атопический дерматит: для пациентов старше 18 лет — исследования SOLO 1, SOLO

2 и CHRONOS, для пациентов от 12 до 18 лет — AD ADOL, AD ADOL OLE, для пациентов от 6 до 12 лет — AD PED, AD PED OLE;

- бронхиальная астма: исследования DRI12544, QUEST и VENTURE;
- полипозный риносинусит: исследования SINUS-24 и SINUS-52 [31–34].

В марте 2017 года Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение дупилумаба для лечения АтД средней и тяжелой степени у взрослых, а в октябре 2018 года для пациентов с бронхиальной астмой (эозинофильной или кортикостероидзависимой) средней и тяжелой степени у детей в возрасте от 12 лет и старше [34]. В 2020 году по результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования AD PED в мире, в том числе и в Российской Федерации, препарат был разрешен к использованию в качестве терапии первой линии пациентам старше 6 лет со среднетяжелой и тяжелой формами АтД и при отсутствии противопоказаний, согласно схеме, представленной в табл. 1 [35, 36].

На сегодня завершены вторая и третья фазы исследования эффективности и безопасности применения препарата дупилумаб у детей с тяжелой формой АтД в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Однако результаты по проведенному исследованию в открытых литературных источниках пока не доступны [37].

Все проведенные клинические исследования продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость препарата: большая часть побочных явлений были легкими или умеренными и временными. Наиболее частое побочное действие — неспецифическая реакция в месте инъекции в виде проходящей эритемы или отека. Достаточно ча-

Таблица 1. **Схема применения препарата дупилумаб при АтД, зарегистрированная в Российской Федерации [36]**

Table 1. **Scheme for the use of dupilumab in AD, registered in the Russian Federation [36]**

Заболевание	Группа пациентов	Дозировки
Атопический дерматит	Взрослые	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 2 нед. ¹
	Дети 6–18 лет (массой от 30 до 60 кг ²)	Начальная доза 400 мг, далее 200 мг каждые 2 нед.
	Дети 6–18 лет (массой от 15 до 30 кг ²)	Начальная доза 600 мг, далее 300 мг каждые 4 нед.

¹ При тяжелом дерматите возможно еженедельное введение.

² При массе ребенка ≥ 60 кг используется схема для взрослых, кроме возможности еженедельного введения.

стым побочным явлением отмечено поражение глаз, в частности конъюнктивиты, которые разрешались с применением местных противовоспалительных препаратов. Пациенты, получавшие анти-ИЛ4/13-терапию, были чаще инфицированы вирусами герпеса (5–12%) по сравнению с группой плацебо (2%), но все инфекционные проявления были легкими или умеренными. Общая же частота инфекций кожи была сходной в группах дупилумаба и плацебо. По лабораторным показателям наблюдались различия по уровню эозинофилов в сыворотке крови: в группе получавших дупилумаб отмечалось небольшое повышение в течение первых 12 недель терапии. По остальным лабораторным показателям различий не отмечено [19].

Таким образом, высокий профиль безопасности препарата дупилумаб, его таргетное действие на механизмы развития Th2-воспаления дают возможность не только подавлять острую стадию течения АтД, но и в течение длительного времени поддерживать стойкую ремиссию заболевания.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2021 года по март 2022 года в отделении аллергологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (руководитель профессор, д.м.н. В.А. Ревякина) под наблюдением находилось 40 пациентов в возрасте от 8 до 25 лет с диагнозом «распространенный атопический дерматит, тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение». Диагноз выставлен на основании семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям, анамнеза заболевания (в период первого года жизни начали беспокоить экссудативные высыпания на коже щек, разгибательных поверхностей конечностей, туловища; при соблюдении диеты, использовании топических глюкокортикостероидов (тГКС) и эмоленов высыпания становились менее выраженными или разрешались) и присутствия клинической картины поражения кожи при АтД (эритематозно-сквамозные очаги, папулы с геморрагическими корочками, лихенификации на сгибательных поверхностях конечностей, линейные экскориации, сухость кожи и т.д.). Тяжесть заболевания была определена ввиду наличия у пациентов распространенного или диффузного характера поражения кожи, частых (более 5 раз в год) и длительных обострений (межрецидивные промежутки 1–1,5 месяца), плохого и не-

стойкого ответа на топические препараты и неоднократные курсы противовоспалительной терапии системными инъекционными глюкокортикостероидами. В связи с неуспешностью проведенных ранее методов лечения данным пациентам была назначена терапия препаратом дупилумаб в комплексе с топическими наружными препаратами: эмоленты не менее двух раз в день и тГКС при возникновении очагов воспаления после очной консультации лечащего врача. Дозирование дупилумаба проводилось строго согласно инструкции к препарату (табл. 1). Из 40 пациентов на момент написания статьи курс лечения длительностью более 26 недель прошли только 27 пациентов (8 мальчиков и 19 девочек в возрасте от 8 до 18 лет), оставшиеся 13 пациентов находятся на терапии менее 26 недель, в связи с чем с целью описания эффективности проводимой терапии было принято решение основываться на данных пациентов, прошедших более длительный курс терапии (т.е. более 26 недель). Во всем мире до сих пор нет единого мнения о длительности проведения лечения дупилумабом, однако в основных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях безопасности и эффективности препарата в разные возрастные периоды у пациентов с АтД длительность курса составляла 52 недели [31, 38].

Мониторинг эффективности дупилумаба производился по динамике клинических симптомов, концентрации общего иммуноглобулина Е (общ. IgE) в сыворотке крови и оценке тяжести АтД по

- 1) SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis, шкала оценки тяжести АтД),

- 2) EASI (Eczema Area and Severity Index, индекс распространенности и тяжести экземы),

- 3) IGA (Investigator's global assessment, общая оценка заболевания исследователем) [39–41].

Контроль лечения производится каждые 3 месяца, т.е. на данный момент на 13-й и 26-й неделе терапии и в будущем на 39-й и 52-й неделе. Исходные данные пациентов продемонстрированы в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых трех месяцев (13 недель) терапии все пациенты отметили значительное снижение уровня зуда и сухости кожи, а также выраженности гиперемии и инфильтрации пораженных участков. За все время наблюдения на фоне проводимой терапии достигнут хороший контроль заболевания: среди пациентов не отмечалось обостре-

Таблица 2. Исходные данные пациентов, получающих терапию препаратом дупилумаб более 26 недель
Table 2. Baseline data of patients receiving dupilumab therapy for more than 26 weeks

Всего пациентов		27
Пол (абс./%)	Муж.	8/29,6
	Жен.	19/70,4
Возраст (годы)	Среднее значение	14,3
	Диапазон	8–18
Поливалентная сенсibilизация (абс./%)	Нет	6/22,2
	Есть	21/77,8
общий IgE (кЕ/л)	Медиана	2173
SCORAD (баллы)	Среднее значение	78,8
	Стандартное отклонение	6,7
EASI (баллы)	Среднее значение	42,1
	Стандартное отклонение	9,1
IGA (абс./%)	0 баллов	0/0
	1 балл	0/0
	2 балла	0/0
	3 балла	0/0
	4 балла	27/100

ний АтД, требующих экстренной госпитализации в стационар, что коррелирует с объективной оценкой клинических проявлений при помощи вышеперечисленных шкал. В ходе лечения установлено, что улучшение не менее чем на 75% от исходного значения по EASI-75 достигли 10 (37%) пациентов к 13-й неделе лечения и 26 (96,3%) пациентов к 26-й неделе терапии (рис. 1, табл. 3). Чистая или почти чистая кожа (по шкале IGA — 0 или 1) через 13 недель лечения была отмечена у 7 (25,9%) пациентов и у 26 (96,3%) пациентов к 26-й неделе тера-

пии (рис. 2). Значение SCORAD к концу 13-й недели исследования составляла в среднем $21,1 \pm 3,5$ балла, к 26 неделе $13,7 \pm 2,8$ балла (рис. 3). Медиана общ. IgE снизилась за 26 недель с 2173 кЕ/л до 987 кЕ/л. Все пациенты с изначально высоким уровнем общ. IgE и поливалентной сенсibilизацией (21 пациент) хорошо ответили на терапию. Среди пациентов без сопутствующей аллергии (6 человек) одна девочка за 26 недель терапии не достигла состояния чистой или почти чистой кожи: по шкале SCORAD до лечения — 79 баллов, спустя 26 недель

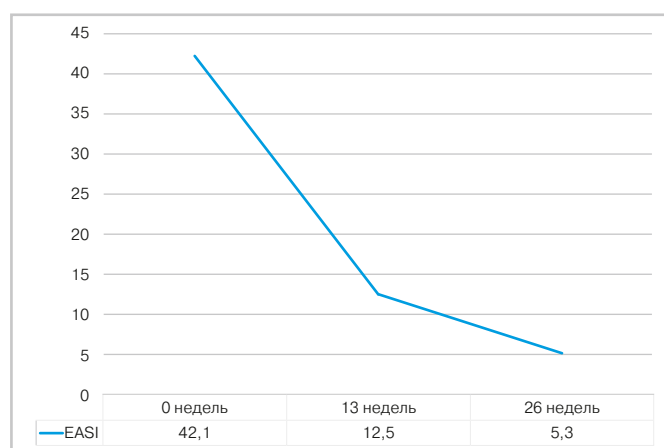


Рис. 1. Среднее значение показателя EASI в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 1. The average value of the EASI indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

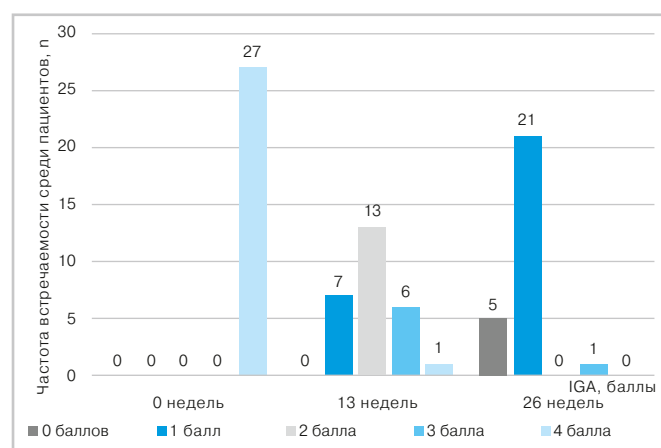


Рис. 2. Показатель IGA в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 2. The average value of the EASI indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

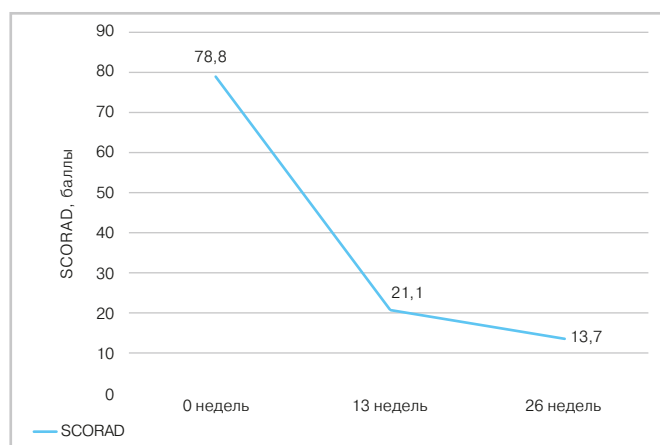


Рис. 3. Среднее значение показателя SCORAD в динамике до начала терапии, на 13-й и 26-й неделе лечения

Fig. 3. The mean value of the SCORAD indicator in dynamics before the start of therapy, at 3 and 6 months of treatment

лечения — 26 баллов, по шкале EASI — 46 и 20 баллов, по шкале IGA — 4 и 3 балла соответственно. Таким образом, уже к 13-й неделе терапии у всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика с достижением средней степени или легкой степени тяжести заболевания, к 26-й неделе у 26 из 27 пациентов достигнуто состояние чистой или почти чистой кожи. Суммированные результаты исследования представлены в табл. 3.

За время наблюдения у пациентов не зарегистрировано нежелательных явлений, которые приводили бы к отмене препарата. У 2 (7,4%) пациентов отмечались однократные эпизоды конъюнктивита легкой степени тяжести, которые разрешались в течение 7 дней при продолжении терапии дупилумабом. Эпизодов герпетических инфекций отме-

чено не было ни у одного из пациентов. У 10 (37%) пациентов в месте инъекции наблюдалась эритема и отек, которые самостоятельно разрешались в течение 1 часа после постановки укола. Сам процесс инъекции больные переносили удовлетворительно: фиксировались жалобы на незначительную болезненность в месте введения у всех пациентов, такие симптомы, как головокружение, плохое самочувствие; потеря сознания отмечена не была.

В целом эффективность и безопасность проведенной терапии коррелирует с данными критериями аналогичных зарубежных клинических исследований (AD ADOL, AD PED, 52-недельное исследование, проведенное в Корее) [32, 33, 42]. Однако в отличие от нашего исследования динамическое наблюдение пациентов зарубежные коллеги проводили на 16-й и 32-й неделе от начала лечения, что ограничивает нас в объективном сравнении промежуточных результатов. Кроме того, наше исследование включает пациентов только с тяжелым течением АтД и не включает среднетяжелое течение заболевания. Результаты продемонстрированного исследования показывают большую эффективность по сравнению с аналогичным российским исследованием, проведенным под руководством Л. С. Кругловой с участием 11 взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением, в котором только 73% (8 пациентов из 11) через 6 месяцев (т.е. к 26-й неделе) от начала терапии достигли состояния чистой или почти чистой кожи [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патофизиологии АтД привело к разработке генно-инженерного биологического пре-

Таблица 3. Изменение показателей у пациентов с тяжелым АтД на фоне лечения препаратом дупилумаб на 13-й и 26-й неделях

Table 3. Changes in parameters in patients with severe AD during treatment with dupilumab at weeks 13 and 26

Показатель	0 неделя	13 недель	26 недель
Медиана общ. IgE, кЕ/л	2173	1467	987
Среднее значение SCORAD, баллы	78,8±6,7	21,1±3,5	13,7±2,8
Среднее значение EASI, баллы	42,1±9,1	12,5±4,1	5,3±3,3
EASI-75, пациенты (абс./%)	не применимо	10/37	26/96,3
IGA (абс./%)	0 баллов	0/0	5/18,5
	1 балл	0/0	21/77,8
	2 балла	0/0	0/0
	3 балла	0/0	1/3,7
	4 балла	27/100	1/3,7

парата, дупилумаба, действующего на ключевые цитокины Th2-воспаления, ИЛ-4/13. По результатам клинического наблюдения, комплексная терапия тяжелого АтД, включающая препарат дупилумаб, топические кортикостероиды и эмоленты, является высокоэффективной и безопасной: достигнут значительный регресс кожных проявлений АтД (интенсивности и площади по-

ражения), субъективных симптомов (зуда и нарушения сна) при наличии редких и купируемых побочных эффектов, что согласуется с результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности применения таргетной терапии при лечении пациентов, страдающих АтД, в разных возрастных группах.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10 (3): 207–215. <https://doi:10.4168/aa.2018.10.3.207>.
2. Garg N, Silverberg JI. Epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2015 May-Jun; 33 (3): 281–288. <https://doi:10.1016/j.clindermatol.2014.12.004>. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25889128.
3. Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018 Sep-Oct; 36 (5): 595–605. <https://doi:10.1016/j.clindermatol.2018.05.007>.
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 1: 8–16. <https://doi:10.1159/000370220>.
5. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy* 2014; 69: 17–27.
6. Drucker AM. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (1): 3–8.
7. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4S): S65–S76. <https://doi:10.1016/j.jaci.2017.01.011>.
8. Атопический дерматит. Федеральные клинические рекомендации. Москва, 2021. — 84 с. [Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. 2021. — 81 p. (in Russ.)]
9. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet.* 2016 Jan 2; 387 (10013): 40–52. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(15\)00388-8](https://doi:10.1016/S0140-6736(15)00388-8).
10. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (2): 84–92. <https://doi:10.2500/aap.2019.40.4202>.
11. Silverberg J. Revolution of atopic dermatitis. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice.* 2019; 140 (3): 2001 p.
12. Brown SJ, Elias M, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *J Actadermato-venereologica.* 2020; 100 (12): 119 p.
13. Loset M, Brown SJ, Saunes M, Hveem K. Genetics of Atopic Dermatitis: From DNA Sequence to Clinical Relevance. *Dermatology.* 2019; 235 (5): 355–364. <https://doi:10.1159/000500402>.
14. Lowenthal JW, Castle BE, Christiansen J et al. Expression of high affinity receptors for murine interleukin 4 (BSF-1) on hemopoietic and nonhemopoietic cells. *J Immunol.* 1988 Jan 15; 140 (2): 456–464.
15. Morrison BE, Marcondes MC, Nomura DK et al. Cutting edge: IL-13Rα1 expression in dopaminergic neurons contributes to their oxidative stress-mediated loss following chronic peripheral treatment with lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2012 Dec 15; 189 (12): 498–502. <https://doi:10.4049/jimmunol.1102150>.
16. Zhu J. T-helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 14–24. <https://doi:10.1016/j.cyto.2015.05.010>.
17. Otsuka A, Kabashima K. Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy.* 2015; 70 (2): 131–140. <https://doi:10.1111/all.12526>.
18. Akdis CA, Arkwright PD, Bruggen MC et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020 Jul; 75 (7): 1582–1605. <https://doi:10.1111/all.14318>.
19. Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev.* 2018; 282 (1): 248–264. <https://doi:10.1111/imr.12635>.
20. Liu F-T, Goodarzi H, Chen H-Y. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011; 41 (3): 298–310. <https://doi:10.1007/s12016-011-8252-4>.

21. Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol.* 2017; 35 (4): 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.03.006>.
22. Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111 (4): 677–691. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1333>.
23. Fish SC, Donaldson DD, Goldman SJ, Williams CM, Kasaian MT. IgE generation and mast cell effector function in mice deficient in IL-4 and IL-13. *J Immunol.* 2005; 174 (12): 7716–7724. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7716>.
24. Mack MR, Kim BS. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. *Trends Immunol.* 2018; 39 (12): 980–991. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.001>.
25. Schmelz M. Itch Processing in the Skin. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6: 167. Published 2019 Jul 19. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00167>.
26. Nakashima C, Ishida Y, Kitoh A, Otsuka A, Kabashima K. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus. *Exp Dermatol.* 2019; 28 (12): 1405–1411. <https://doi.org/10.1111/exd.14014>.
27. Bao L, Shi VY, Chan LS. IL-4 up-regulates epidermal chemotactic, angiogenic, and pro-inflammatory genes and down-regulates antimicrobial genes in vivo and in vitro: relevant in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Cytokine.* 2013; 61 (2): 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.10.031>.
28. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 54–62. <https://doi.org/10.1111/all.13954>.
29. Moriya C, Jinnin M, Yamane K et al. Expression of matrix metalloproteinase-13 is controlled by IL-13 via PI3K/Akt3 and PKC- δ in normal human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 2011; 131 (3): 655–661. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.361>.
30. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 155–172. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.022>.
31. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020; 182 (5): 1120–1135. <https://doi.org/10.1111/bjd.18434>.
32. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (1): 44–56. [doi:10.1001/jamadermatol.2019.3336](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336).
33. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan; 84 (1): 230]. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (5): 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
34. Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, Beck K, Liao W, Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15 (9): 2129–2139. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1582403>.
35. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *J Am Acad Dermatol.* 2021 Jan; 84 (1): 230]. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83 (5): 1282–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.054>.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® РУ № ЛП-005440 от 04.04.19 с изменениями от 16.04.21. [Instructions for the medical use of the drug Dupixent® RU №. LP-005440 dated 04.04.19, as amended on 04.16.21. (in Russ.)]
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03346434?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&age=0&draw=2&rank=5>
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02612454?term=dupilumab&cond=Atopic+Dermatitis&draw=2&rank=3>
39. Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, Nankervis H, Williams HC, Simpson EL. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74 (2): 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.09.062>.
40. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001; 10 (1): 11–18. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2001.100102.x>.
41. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol.* 2007; 157 (4): 645–648. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08112.x>.

42. Jang DH, Heo SJ, Kook HD et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 235-239. Published 2021 Dec 7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02950-4>.
43. Круглова ЛС, Шатохина ЕА, Руднева НС. Эффективность и безопасность дупилумаба в комплексном лечении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом. *Медицинский алфавит.* 2021; 9: 39–43. [Kruglova LS, SHatohina EA, Rudneva NC. Effektivnost' i bezopasnost' dupilumaba v kompleksnom lechenii pacientov s tyazhelym atopicheskim dermatitom. *Medicinskij alfavit.* 2021; 9: 39–43. (in Russ.)] <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-39-43>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Ревякина В. А. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Глухова Е. А., Кувшинова Е. Д. — сбор и обработка материала, написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Алгоритм отбора пациентов на лечение методом специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-24-33>

Статья поступила 09.03.2022

Статья принята в печать 25.07.2022

УДК 616.248

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

О. В. Трусова¹, А. В. Камаев¹, Н. Л. Ляшенко¹, И. В. Макарова¹, Н. Б. Платонова²

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

² СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», 198205, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А, Россия

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

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

Ляшенко Наталья Леонидовна, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-2952-5711, e-mail: nataliallerg@mail.ru.

Макарова Ирина Вадимовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. М. В. Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, ORCID ID 0000-0002-4740-880X, e-mail: allergist_pi@mail.ru.

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

Аннотация

Цель работы. На основании данных литературы и собственных исследований по вопросам отбора пациентов детского возраста на лечение аллерген-специфической иммунотерапией (АСИТ) с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) разработать алгоритм отбора пациентов на АСИТ с аллергенами КДП у детей с бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР).

Методы исследования. Данные собственных исследований включили 420 пациентов с АР и жалобами, указывающими на бытовую сенсибилизацию, — 256 мальчиков, 164 девочки в возрасте от 5 до 17,9 года (средний возраст $8,44 \pm 3,06$ г.), из них 176 пациентов с сочетанием АР и БА. Пациентам выполняли кожные аллергологические пробы (КАП) с бытовыми аллергенами, эндоназальную провокационную пробу (ЭПП) с КДП, определяли содержание специфического IgE к аллергенам КДП методом ImmunoCAP. При отрицательных результатах аллергологическое обследование повторяли через 12–18 месяцев.

Результаты: шаги алгоритма отбора пациентов сформированы на основании полученных данных о значимости использованных методов обследования: учтены первостепенная роль КАП, возможность повтора обследования при получении отрицательных результатов, показания к ЭПП с аллергенами КДП. Алгоритм позволяет организовать обследование пациента с аллергией к КДП для выработки показаний к АСИТ.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, дети, аллерген-специфическая иммунотерапия, клещ домашней пыли.

Исследование получило одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ, Платонова НБ. Алгоритм отбора пациентов на лечение методом специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 24–33. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-24-33>

Для корреспонденции:

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

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

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

For correspondence:

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

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

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

Algorithm for selecting patients for house dust mite allergen specific immunotherapy in children with bronchial asthma and allergic rhinitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-24-33>

Received 09.03.2022

The article is accepted for publication 25.07.2022

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

O. V. Trusova¹, A. V. Kamaev¹, N. L. Lyashenko¹, I. V. Makarova¹, N. B. Platonova²

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

² St. Petersburg «Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies». 198205, St. Petersburg, Avangardnaya Str., 14, lit. A, Russia

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

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

Lyashenko Natalya Leonidovna, Assistant of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-2952-5711, e-mail: nataliallerg@mail.ru.

Makarova Irina Vadimovna, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic of the First St. Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, ORCID ID 0000-0002-4740-880X, e-mail: allergist_pi@mail.ru.

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

Annotation

Objective. Based on literature data and own research, on the selection of pediatric patients for the treatment of allergen immunotherapy (AIT) with house dust mite (HDM) allergens, to develop an Algorithm for selecting patients for AIT with HDM allergens in children with bronchial asthma (BA) and allergic rhinitis (AR).

Methods. Data from our own studies included 420 patients with AR and complaints indicating domestic sensitization (256 boys, 164 girls), aged 5 to 17.9 years (mean age 8.44 ± 3.06), of which 176 have had BA. Patients underwent skin prick tests (SPT) with household allergens, determination of sIgE for HDM allergens by the ImmunoCAP method, and nasal provocative test (NPT) with HDM. If the results were negative, the allergological examination was repeated again in 12–18 months.

Results: The Patient Selection Algorithm was constructed on the basis of the obtained data on the significance of the examination methods used. The primary role of SPT, the possibility of repeating the examination in case of negative results, indications for NPT with HDM allergens were taken into account. The algorithm makes it possible to organize an examination of a patient with HDM allergy in order to develop indications for AIT.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, children, allergen immunotherapy, house dust mite.

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV, Platonova NB. Algorithm for selecting patients for house dust mite allergen specific immunotherapy in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 24–33. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-24-33>

Бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) — хронические аллергические заболевания с высокой распространенностью у детей [1, 2]. Картина заболевания (сезонные, круглогодичные, постоянные или интермиттирующие симптомы) во многом определяется тем, к каким аллергенам sensibilizirovan больной. В зависимости от sensibilizatsii строится также и тактика лечения пациента: выбор элиминационных мероприятий, план фармакологической терапии.

Круглогодичные обострения и постоянные симптомы БА, АР часто обусловлены аллергией на

клещей домашней пыли (КДП). Практически во всех проведенных исследованиях у жителей разных стран мира КДП занимают лидирующие позиции по частотам sensibilizatsii. Частота sensibilizatsii к КДП видов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* у больных БА в мире достигает 85% [3, 4].

Sensibilizatsiya к КДП появляется в раннем детстве и нарастает с возрастом. В детском возрасте sensibilizatsiya к КДП не только предшествует развитию респираторных аллергических заболеваний, но и предсказывает их [5], являясь, таким образом, важным маркером риска.

Распространенность и видовой состав КДП и вместе с ними частота сенсibilизации и клиническая значимость клещей для пациентов различны в разных местностях, в зависимости от климата, географической широты и высоты над уровнем моря, стиля жизни населения и ряда других факторов [6].

В Санкт-Петербурге в структуре бытовой сенсibilизации у детей с АР и БА лидируют аллергены КДП *D. farinae* (70,3% от пациентов с круглогодичным течением заболевания, давших положительные результаты аллергообследования) и *D. pteromyssinus* (60,8%), а также часто дети сенсibilизированы к кошке (54,2%) и собаке (52,8%). Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам нарастает с увеличением продолжительности аллергического заболевания [7]. У детей, сенсibilизированных к КДП, по частоте лидирует сенсibilизация к обоим видам клещей одновременно (в 81,3% случаев) [8].

Элиминация клещевых аллергенов как метод лечения мало эффективна. По результатам мета-анализов проведенных исследований эффект элиминационных мер не сохраняется на долгое время в связи с высокой скоростью размножения клещей и невозможностью полностью избавиться от них. Пациент, у которого дома налажена гипоаллергенная обстановка, может давать обострения аллергического заболевания, встречаясь с аллергенами КДП в гостях, в школе, в транспорте [9].

КДП занимают особое положение среди аллергенов бытовой группы, потому что с КДП возможно проводить аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

АСИТ привлекательна тем, что она оказывает влияние на все симптомы, вызванные определенным аллергеном: назальные, бронхиальные, глазные [3]. Единственный способ лечения с доказанным болезнью-модифицирующим действием — АСИТ — приводит не только к уменьшению выраженности симптомов и продолжительности обострений, но и тормозит прогрессирование болезни. Достигнутые в ходе лечения эффекты сохраняются на протяжении длительных периодов времени уже после окончания АСИТ [3, 10, 11].

Для пациентов с аллергией на КДП специфическая иммунотерапия — это один из самых полезных, самых правильных инструментов в лечении [3, 12]. Но при ошибочном назначении АСИТ с аллергеном, клиническая значимость которого для пациента не доказана, трудозатратное и дорогостоящее лечение не даст желаемого результата.

Таким образом, тщательному отбору пациентов на АСИТ с аллергенами КДП должно уделяться особое внимание.

В современных руководствах и согласительных документах по АСИТ говорится о том, что для назначения АСИТ необходимо показать совпадение данных анамнеза, указывающих на определенный аллерген, с результатами аллергологического обследования [3, 12], иными словами, необходимо *доказать клиническую релевантность аллергена* [13].

Общие указания применительно к отбору пациентов на АСИТ с аллергенами КДП включают три важные составляющие [3]:

- знание лидирующих аллергенов в регионе;
- доказательство связи симптомов и обострений у пациента с контактом с аллергенами КДП;
- аллергологическое обследование: кожные аллергологические пробы (КАП), специфический IgE (sIgE) сыворотки крови, компонентная диагностика, при необходимости.

В то же время пошаговые методические указания об отборе пациентов детского возраста на АСИТ, об оценке различных данных аллергологического обследования в современных источниках литературы отсутствуют.

К современным методам аллергологического обследования относят кожные аллергологические пробы (КАП) и измерение специфического к подозреваемому аллергену IgE (sIgE) крови.

Под кожными пробами международные руководства подразумевают исключительно прик-тесты; положительным результатом в большинстве случаев считают максимальный диаметр волдыря 3 мм и более (при условии отрицательного контроля и положительного гистамина). В отечественной практике широко применяются скарификационные кожные пробы, причем показанием к АСИТ традиционно считают резко положительную пробу (поперечный размер волдыря 5 мм и более) [14].

В отношении sIgE к аллергенам КДП раздельный уровень sIgE (cut-off point, *англ.*), который позволял бы выявлять пациентов, у которых клинические проявления точно связаны с аллергенами КДП, не известен.

В большинстве рандомизированных клинических исследований препаратов для АСИТ кри-

терием включения пациентов был уровень sIgE к аллергену 0,7 kUA/l (2-й класс) и выше. Федеральные клинические рекомендации по проведению АСИТ поддерживают как показание к АСИТ уровень sIgE к аллергену 0,7 kUA/l (2-й класс) и выше [15].

Международные руководства не приводят конкретных числовых значений sIgE как показание к назначению АСИТ. Выражение «положительный sIgE» приходится читать как sIgE более 0,35 kUA/l, то есть выше порога выявления (1-й класс) [3].

Компонентная диагностика при назначении АСИТ с аллергенами КДП, как правило, не требуется [12]. В северных краях большинство пациентов сенсibilизированы к двум мажорным аллергенам двух преобладающих видов клещей рода *Dermatophagoides* (Der p 1, Der p 2, Der f 1, Der f 2). Таким образом, подтверждение сенсibilизации к цельным экстрактам клещей является залогом успешной АСИТ, если производитель аллерговакцин стандартизует содержание указанных четырех аллергенов в препарате. Компонентная диагностика бывает нужна пациентам в южных странах для дифференциальной диагностики перекреста по минорным аллергенам с клещами вида *Blomia tropicalis* [16].

Эндонозальная провокационная проба с аллергеном (ЭПП) позволяет напрямую проверить реакцию слизистой оболочки носа на подозреваемый аллерген в контролируемых условиях [17]. Точные показания к постановке ЭПП не определены руководствами [18].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ — на основании данных литературы и собственных исследований по вопросам отбора пациентов детского возраста на лечение АСИТ с аллергенами КДП разработать алгоритм отбора пациентов для АСИТ с аллергенами КДП у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор данных литературы проведен на основании оригинальных публикаций и анализа современных отечественных и международных руководств по АСИТ. Особое внимание уделяли работам, проведенным в детской популяции.

Собственные исследования проведены в детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга (главный внештатный детский аллер-

голог — к.м.н., доцент И. В. Макарова). Форма информированного согласия и первичная документация утверждены на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Протокол № 1 от 16.01.2017 г. В исследование включали пациентов с круглогодичным течением АР и БА, обратившихся для аллергологического обследования, не имеющих критериев исключения.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ:

- 1) Мальчики и девочки в возрасте от 5 до 17 лет 11 мес. 29 дней.
- 2) АР или АР в сочетании с БА, диагноз установлен согласно руководствам [1, 2].
- 3) Жалобы и характер заболевания, указывающие предположительно на бытовую сенсibilизацию как причину обострений.

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- 1) Тяжелое течение БА и (или) неконтролируемая БА.
- 2) Противопоказания к любому из применявшихся методов аллергологического обследования.
- 3) Анамнез и клиническая картина заболевания указывают на изолированную пыльцевую сенсibilизацию.

Методика сбора материала включала заполнение формализованной истории болезни, содержащей паспортную часть, анамнестическую часть с детализированными жалобами, КАП с бытовыми аллергенами, исследование sIgE сыворотки крови на аллергены КДП, ЭПП с аллергенами КДП.

КАП (прик-тест на передней поверхности предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили с набором бытовых аллергенов: домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки, применяли тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01 % в качестве негативного и позитивного контроля, соответственно. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 минут после нанесения прика [18, 19].

Количественное содержание sIgE сыворотки крови к экстрактам КДП *D. pteronyssinus*, *D. fari-*

Таблица 1. **Данные пациентов и характер проведенных исследований**
Table 1. **Patient data and the studies performed**

Изучаемые показатели	Пациенты	Методы обследования	Источник
Спектр бытовой сенсibilизации у детей с АР, БА с круглогодичными проявлениями	360 пациентов (216 мальчиков, 144 девочки) возраст от 5 до 17,9 года (средний возраст $9,13 \pm 3,41$ г.) 360 с АР, из них 144 с БА	КАП с бытовыми аллергенами	[7]
Особенности жалоб, анамнеза, спектра сенсibilизации у детей с аллергией на КДП	420 пациентов (256 мальчиков, 164 девочки) возраст от 5 до 17,9 года (средний возраст $8,44 \pm 3,06$ г.) 420 с АР, из них 176 с БА	КАП с бытовыми аллергенами	[8]
Безопасность ЭПП	128 пациентов (69 мальчиков, 59 девочек) возраст от 5 до 15 лет	КАП с бытовыми аллергенами, ЭПП с КДП	[20]
Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования у детей с аллергией на КДП	160 пациентов (108 мальчиков, 52 девочки) возраст от 5 до 17,9 года (средний возраст $9,6 \pm 2,56$ г.) 160 с АР, из них 111 с БА	КАП с бытовыми аллергенами, sIgE к аллергенам КДП, ЭПП с КДП	[21]
Повтор обследования, через 12–18 месяцев, у пациентов с отрицательными бытовыми КАП	72 пациента (48 мальчиков, 24 девочки) возраст от 5 до 17,9 года (средний возраст $7,22 \pm 2,08$ г.) 72 с АР, из них 31 с БА	КАП с бытовыми аллергенами	Ранее не опубликовано

нае оценивали методом иммунофлюоресценции на твердой фазе (ImmunoCAP) с порогом выявления от 0,351 кЕД/л и выше.

Для проведения ЭПП смесь водно-солевых экстрактов *D. farinae* 6000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) и *D. pteronyssinus* 5000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) в соотношении 1:1 разводили последовательно до концентраций 1:10 (10^{-1}), 1:100 (10^{-2}), 1:1000 (10^{-3}), 1:10000 (10^{-4}). Пациентов допускали к ЭПП при отсутствии противопоказаний по данным общеклинического осмотра (исключение острой инфекции, исключение интеркуррентных заболеваний и повреждений полости носа и ротоглотки, дыхательных путей, симптомов БА). Отмену препаратов: антигистаминных, антилейкотриеновых, топических назальных стероидов — проводили не менее чем за 14 дней до проведения ЭПП. ЭПП проводили ступенчато, начиная с контрольной жидкости, далее разведение аллергена 10^{-4} , 10^{-3} и т.д., заканчивая неразведенным экстрактом аллергена. До и после введения аллергена выполняли переднюю риноскопию, оценивали жалобы, измеряли пиковую скорость вдоха через нос (PNIF) с помощью пикфлоуметра вдоха Clement Clarke In-Check Dial (Великобритания). Критериями

положительной ЭПП считали: появление симптомов ринита и (или) одностороннего конъюнктивита и (или) падение PNIF на 20 % или более от исходного [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные пациентов, включенных в исследования, приведены в таблице 1.

Характерные жалобы и анамнез при аллергии на КДП, данные и литературы, и собственных исследований

Для пациентов с аллергией на КДП характерно персистирующее течение заболевания, без выраженной сезонности, либо с обострениями в осенние месяцы, декабре и марте-апреле. В связи с тем, что пылевой клещ невидим, пациенты чаще всего не имеют представления о том, что именно вызывает симптомы. Как фекальные шарики, так и более крупные и тяжелые тельца клещей не обладают выраженной «летучестью», поэтому для больных с клещевой сенсibilизацией не характерны приступы АР (или БА), возникающие в считанные минуты после того, как больной вошел в помещение, заселенное клещами [9, 16].

Жалобы пациентов с аллергией на КДП включали (в порядке убывания частоты): заложенность носа — 78 %, слизистое отделяемое из носа — 62 %, кашель — 59 %, частые «простудные заболевания» — 56 %, храп — 43 %, чихание — 37 %, зуд в носу — 34 %, частое использование деконгестантов — 31 %, синуситы — 25 %, отиты — 21 %, усталость — 18 %, снижение внимания — 15 %, изменчивость настроения, капризы — 12 % [8].

Пациенты и их родители отметили (в порядке убывания частоты) факторы, провоцирующие симптомы: провоцирующий фактор не известен — 46 %, сон в кровати — 40 %, нахождение в запыленном помещении — 34 %, активные игры в квартире — 25 %, нахождение в общественном транспорте — 21 %, уборка силами ребенка или присутствие во время уборки — 12 %, перестилание постели — 9 % [8]. Эффект элиминации при выезде из своей квартиры отмечали лишь 6,7 % пациентов. Сезонность обострений была слабо выраженной, наиболее часто обострения развивались в конце осени и зимой (в порядке убывания по частоте: в ноябре, декабре, феврале, марте); у 12 % пациентов заболевание носило круглогодичный характер, без ремиссий [8].

Таким образом, заподозрить клещевую аллергию по анамнезу сложно. В большинстве случаев у пациентов отмечаются постоянные симптомы (нарушение носового дыхания, слизистая ринорея), без выраженной сезонности, у части пациентов с подъемом симптоматики поздней осенью. Пациенты с трудом прослеживают причинные связи даже с классическими источниками клещевых аллергенов, например с пребыванием в постели, с проведением уборки. Многие пациенты считают причиной обострений аллергического заболевания только респираторные инфекции.

Совпадения и расхождения в результатах аллергологического обследования, данные и литературы, и собственных исследований

Международные и отечественные согласительные документы придают равноценное значение КАП и исследованию sIgE [3, 19].

Известно, что конкордантность результатов КАП и sIgE у больных аллергическими заболеваниями бывает умеренной и даже низкой. Особенно часто несовпадения отмечают у детей младше 6–7 лет [22].

При обследовании детей в возрасте от 5 до 17 лет с аллергией на КДП совпадение положительных результатов КАП и sIgE получено в 77 % случаев; однако положительные КАП на КДП выявляли чаще, чем положительные sIgE [21]. Таким образом, кожные аллергопробы (прик-тест) — информативный метод обследования, который позволяет выявить причинные аллергены у детей с круглогодичным характером течения АР и АР в сочетании с БА [7], может выступать первым и единственным методом в отборе пациентов на АСИТ с КДП.

Результаты КАП с аллергенами КДП при использовании аллергенов отечественных серий и аллергенов для диагностики иных производителей могут серьезно различаться в связи с разницей в подходах к стандартизации аллергенов для диагностики.

При несоответствии данных анамнеза и КАП (недостаточно яркие или отрицательные пробы с КДП, если жалобы и анамнез пациента указывают на возможную клещевую сенсibilизацию) может быть дополнительно рекомендовано исследование sIgE к экстрактам КДП, количественной методикой.

Проблематика полисенсibilизации

У детей, сенсibilизированных к КДП, часто встречается сочетание сенсibilизации к КДП и домашней пыли (30,2 %), и в большей части случаев (51,9 %) имеется полисенсibilизация к аллергенам КДП, домашней пыли и эпидермальным аллергенам (кошки, собаки). Моносенсibilизация только к аллергенам КДП менее характерна (17,9 % детей, имеющих чувствительность к КДП). Большинство детей с полисенсibilизацией регулярно или периодически контактирует с эпидермальными аллергенами кошки, собаки [8]. У полисенсibilизированных пациентов сложно доказать высокую клиническую значимость именно аллергенов КДП в генезе симптоматики и обосновать назначение АСИТ.

Роль ЭПП

Нанесение аллергена на слизистую оболочку полости носа провоцирует аллергическую реакцию немедленного типа и вызывает чихание, зуд, нарушение носового дыхания и ринорею. Реакцию на аллерген можно оценивать на основании

субъективных и объективных критериев [17]. ЭПП с аллергенами КДП безопасна и может проводиться при соблюдении протокола исследования у детей с АР и АР в сочетании с БА, в том числе в условиях амбулаторной практики аллерголога [20].

Показания к проведению ЭПП с аллергенами КДП для пациентов, готовящихся на лечение методом АСИТ:

Наличие аллергического ринита, и:

А) Расхождение результатов анамнеза и кожных проб:

(1) яркие реакции на пыль клинические, при этом КАП с КДП сомнительные; ЭПП позволяет подтвердить показания к АСИТ;

(2) положительные КАП с КДП, а анамнез указывает на постоянную заложенность носа, частые простудные заболевания, синуситы, без связи с уборкой, контактом с пылью, постелью. Отрицательная ЭПП позволит исключить пациентов с вирус-индуцированными обострениями АР и сопутствующей мало значимой сенсibilизацией к КДП;

Б) У пациента с персистирующим АР выявлены положительные КАП не только с КДП, но и с «конкурирующими аллергенами», в первую очередь с аллергенами кошки, собаки. ЭПП позволит подтвердить клиническую значимость подозреваемого аллергена и начать АСИТ [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение комплекса методов обследования, включающего «золотой» стандарт диагностики — ЭПП, дает возможность сделать выводы о роли сенсibilизации к КДП в генезе симптомов заболевания [21].

Эволюция сенсibilизации с годами обосновывает повторы обследований

В группе пациентов детского возраста, при наличии жалоб и клинических проявлений аллергического заболевания, методом КАП сенсibilизация не была выявлена в 23,5 % случаев [7]. В таких случаях следует рассмотреть возможность сенсibilизации к более редким аллергенам, не вошедшим в стандартный набор для обследования, запланировать альтернативный способ обследования — например исследование содержания sIgE сыворотки крови. У детей младшего возраста и (или) у пациентов с недавним дебютом заболевания следует учи-

тывать вероятность становления кожной чувствительности со временем, поэтому им показано повторное обследование методом КАП через 12–18 месяцев [7, 8]. При повторном обследовании пациентов методом КАП с интервалом 12–18 месяцев от первоначального обследования нами отмечено получение информативных КАП в 38 % случаев.

Алгоритм отбора пациентов на лечение методом АСИТ с аллергенами КДП представлен на рисунке 1.

У пациентов с круглогодичными симптомами АР или АР в сочетании с БА следует при сборе анамнеза выяснить провоцирующую роль пребывания в определенных помещениях, укладывания в постель, контакта с пылью. Необходимо учитывать, что при аллергии на КДП могут отсутствовать прямые признаки аллергии на домашнюю пыль. Следует обратить внимание на сезонность обострений, монотонность симптомов, наличие осложнений (частые респираторные инфекции, патология ЛОР-органов). С учетом высокой частоты сенсibilизации к аллергенам КДП эти аллергены должны входить в обследование первой линии, даже при отсутствии подозрений на КДП по анамнезу.

КАП с аллергенами КДП (прик-тест или скарификационные пробы) могут быть первым и достаточным видом обследования. При получении положительных КАП (3 мм для прик-теста, 5 мм для скарификационных проб) принимают решение о проведении АСИТ с КДП.

sIgE к КДП сыворотки крови исследуют в случае, когда пациенту невозможно провести КАП (противопоказания со стороны пациента или невозможность постановки КАП в кабинете аллерголога), а также второй линией обследования, если у пациента получены сомнительные или отрицательные результаты КАП.

Отрицательные данные КАП, sIgE при наличии жалоб и анамнеза, указывающих на бытовую сенсibilизацию, являются показанием для повторения аллергообследования в том же объеме через 12–18 месяцев.

У пациентов с выявленной сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли, КДП, шерсти животных, плесневых аллергенов, при условии, что контакты со всеми этими аллергенами возможны (или точно есть), на основании жалоб и анамнеза трудно сказать, который из аллергенов имеет

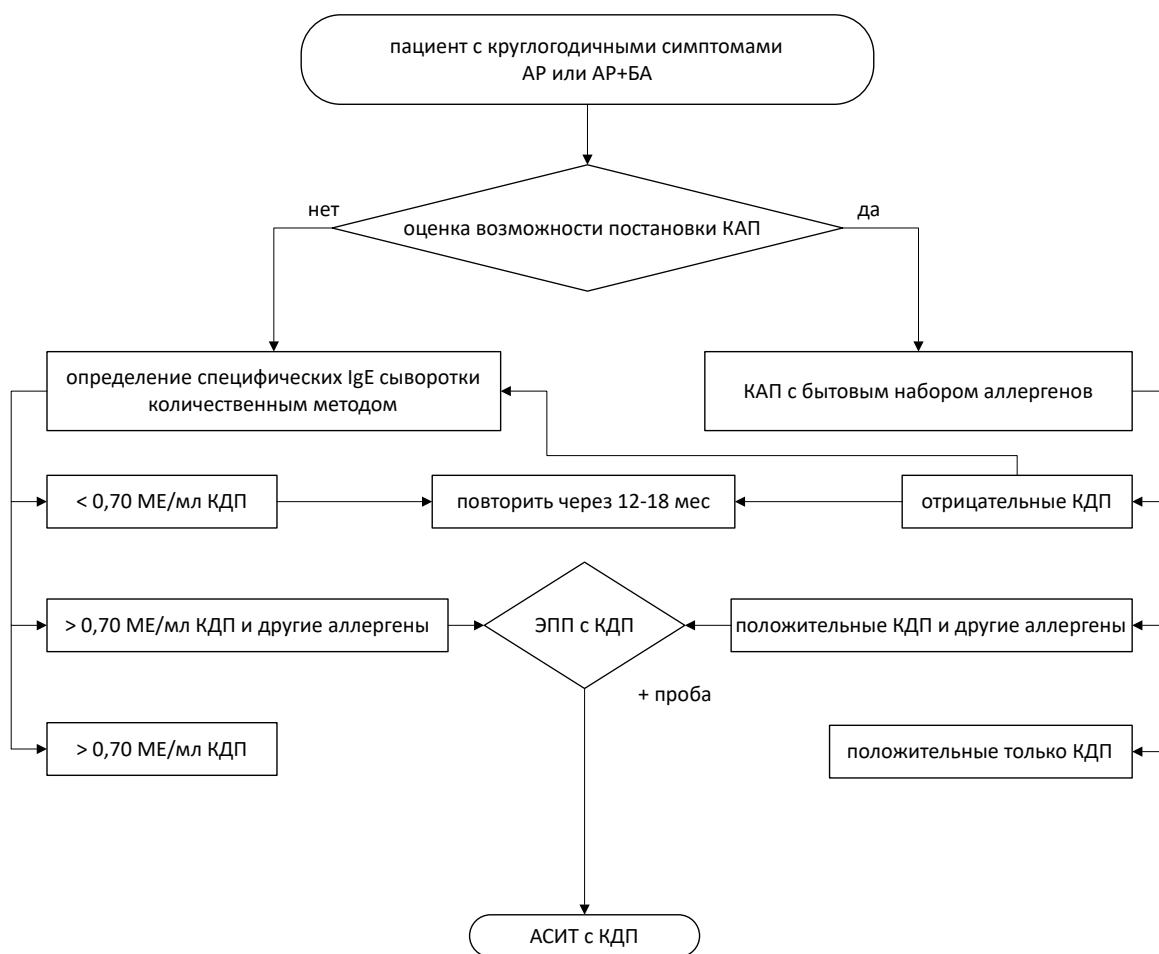


Рис. 1. Алгоритм отбора пациентов на лечение методом АСИТ с аллергенами КДП

Fig. 1. Algorithm for selecting patients for allergen immunotherapy with house dust mite allergens

для пациента бóльшую клиническую значимость. ЭПП с КДП в данном случае используется для наглядной демонстрации того, что аллергены КДП действительно провоцируют симптомы ринита у этого пациента, следовательно, ему показана АСИТ с КДП.

Логичность построения обследования при подозрении на аллергию к КДП особенно важна

потому, что аллергия к КДП не дает патогномичных жалоб и клинических признаков, между результатами методов обследования возможны несовпадения, доказательство роли отдельных аллергенов у полисенсibilизированных пациентов затруднено; кроме того, сенсibilизация и ее выявляемость в детском возрасте могут изменяться со временем.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва. 2017. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija i profilaktika». Moskva. 2017. (In Russ.)]
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA [et al.]. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Allergy. 2008; 63: 8–160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>.
3. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M [et al.]. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>.
4. Platts-Mills TAE, de Weck AL, Aalberse RC [et al.]. Dust mite allergens and asthma — A worldwide problem. J Allergy Clin Immunol. 1989; 83: 416–427. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90128-0](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90128-0).
5. Posa D, Perna S, Resch Y [et al.]. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139: 541–549. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.014>.

6. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C [et al.]. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007; 62 (3): 301–309. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x>.
7. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ, Столярова ЕА. Сенсибилизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 11–18. [Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV, Stolyarova EA. Sensitization to house hold allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2021; 2 (65): 11–18. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-11-18>.
8. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Клинико-anamnestические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 40–48. [Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Clinical and anamnestic characteristics and results of allergological testing in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in case of allergy to house dust mites. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2021; 3 (66): 40–48. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>.
9. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J [et al.]. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.012>.
10. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F [et al.]. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1825–1848. <https://doi.org/10.1111/all.13208>.
11. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S [et al.]. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017; 72: 1597–1631. <https://doi.org/10.1111/all.13201>.
12. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства). Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Москва: АДАИР, 2021. — 198 с. [Allergen-specific immunotherapy in children (on the rights of a manual). Consensus document of the association of pediatric allergologists and immunologists of Russia. Moscow: ADAIR, 2021. — 198 s. (In Russ.)]
13. Bousquet J, Pfaar O, Togias A [et al.]. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2087–2102. <https://doi.org/10.1111/all.13805>.
14. Зисельсон АД. Поллиноз у детей. Ленинград: Медицина, 1989. — 160 с. [Zisel'son AD. Pollinoz u detej. Leningrad: Medicina, 1989. — 160 s. (In Russ.)]
15. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2013. www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu allergen-spetsificheskoi immunoterapii. 2013. (In Russ.)]
16. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ [et al.]. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (suppl. 23): 1–250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>.
17. Augé J, Vent J, Agache I [et al.]. Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018; 73: 1597–1608. <https://doi.org/10.1111/all.13416>.
18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. 2015. Доступно по: www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike allergicheskikh zabolevaniy. 2015. (In Russ.)]
19. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C [et al.]. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012; 67: 18–24. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x>.
20. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Эндоназальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 2 (62): 15–22. [Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 2 (62): 15–22. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10008>.
21. Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ, Платонова НБ. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 2: 19–26. [Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV, Platonova NB. Comparative characteristics of methods of allergological examination for house dust mite allergy in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 2: 19–26. (In Russ.)] <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-19-26>.

22. Schoos A-MM, Chawes BLK, Følsgaard NV [et al.]. Disagreement between skin prick test and specific IgE in young children. *Allergy*. 2015; 70: 41–48. [https://doi: 10.1111/all.12523](https://doi.org/10.1111/all.12523).

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

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

Камаев А. В. — разработка дизайна публикации, написание и редактирование текста рукописи.

Ляшенко Н. Л. — обзор публикаций по теме статьи, проведение исследования, проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

Макарова И. В. — проведение исследования, проверка критически важного содержания статьи, редактирование текста рукописи.

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

Три заболевания T2-воспаления у подростка: астма, эозинофильный эзофагит и хронический полипозный риносинусит (Клинический случай)

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-34-41>

Статья поступила 07.06.2022

Статья принята в печать 31.07.2022

УДК: 616.248:616.24-007-08; 616.216-002-006; 616.329-002-02.616.248

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Мачарадзе Д. Ш. входит в редакционную коллегию журнала.

Д. Ш. Мачарадзе¹, Б. Г. Кулумбегов²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Россия

² Кавказский международный университет, Тбилиси, ул. Люблина, 2, Грузия

Мачарадзе Дали Шотаевна — д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Российского университета дружбы народов, ORCID ID 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru

Кулумбегов Бидзина Георгиевич — ассоциированный профессор Кавказского международного университета, аллерголог Центра аллергологии и иммунологии, ORCID ID 0000-0002-8785-2825, e-mail: kulumbegov@gmail.com

Аннотация

Давно известно, что такие коморбидные заболевания, как, например, хронический полипозный риносинусит и ожирение, неблагоприятно влияют на патофизиологию бронхиальной астмы, ухудшают ответ на терапию и снижают качество жизни больных. Выявление и эффективное лечение сопутствующих заболеваний будет способствовать улучшению контроля над астмой и снижению частоты обострений. Появляется все больше исследований, которые указывают также на тесную патофизиологическую связь с аллергическими заболеваниями эозинофильного эзофагита.

По последним данным, в развитии аллергических заболеваний (астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия), хронического полипозного риносинусита, а также эозинофильного эзофагита ключевым является T2 иммунный ответ (T2-воспаление) как у детей, так и у взрослых.

Своевременная диагностика воспалительных состояний T2-воспаления может помочь в выборе оптимального лечения таких больных. Здесь мы описываем коморбидные состояния, выявленные у подростка с контролируемой бронхиальной астмой и обсуждаем особенности их клинического течения.

Цель данной работы — повысить осведомленность практикующих врачей о коморбидных заболеваниях: эозинофильном эзофагите и хроническом полипозном риносинусите у детей с бронхиальной астмой. У каждого из этих коморбидных заболеваний есть четкие диагностические критерии, хотя со стороны врачей-специалистов имеет место их гиподиагностика.

Ключевые слова: астма, эозинофильный эзофагит, аллергический ринит, полипоз носа.

Для цитирования: Мачарадзе ДШ, Кулумбегов БГ. Три заболевания T2-воспаления у подростка: астма, эозинофильный эзофагит и хронический полипозный риносинусит (Клинический случай). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 34–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-34-41>

Three T2 inflammatory diseases in adolescents: asthma, eosinophilic esophagitis, and chronic polypous rhinosinusitis (Clinical Case)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-34-41>

Received 07.06.2022

The article is accepted for publication 31.07.2022

There is no source of funding.

Conflict of interest: D.Sh. Macharadze is a member of the editorial board.

D. Sh. Macharadze¹, B. G. Kulumbegov²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

² Caucasus International University, 2, Lubliana str., 0719, Tbilisi, Georgia

Dali Shotaevna Macharadze, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nursing at the Peoples' Friendship University of Russia, ORCID ID 0000-0001-5999-7085, e-mail: dalim_a@mail.ru

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: dalim_a@mail.ru.

For correspondence:

Dali Sh. Macharadze, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nursing at the Peoples' Friendship University of Russia.

Address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia.

E-mail: dalim_a@mail.ru.

Kulumbegov Bidzina Georgievich, Associate Professor of Caucasus International University, Allergist of Center of Allergy and Immunology, ORCID ID 0000-0002-8785-2825, e-mail: kulumbegov@gmail.com

Abstract

It has long been known that comorbid diseases such as chronic polypous rhinosinusitis and obesity adversely affect the pathophysiology of asthma, impair response to therapy and reduce the quality of life of patients. Identification and effective treatment of comorbidities will improve asthma control and reduce the frequency of exacerbations. There are more and more studies that indicate a close pathophysiological relationship with allergic diseases of eosinophilic esophagitis. According to the latest data in the development of allergic diseases (asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergy), chronic polypous rhinosinusitis, and eosinophilic esophagitis, the key is the T2 immune response (T2 inflammation) in both children and adults.

Timely diagnosis of inflammatory states of T2 inflammation can help in choosing the optimal treatment for such patients. Here we describe the comorbid conditions that occur in an adolescent with controlled asthma and discuss the features of their clinical course. The purpose of this work is to raise the awareness of practitioners about comorbid diseases — eosinophilic esophagitis and chronic polypous rhinosinusitis in children with bronchial asthma. Each of these comorbid diseases has clear diagnostic criteria, although they are underdiagnosed by medical specialists.

Keywords: asthma, eosinophilic esophagitis, allergic rhinitis, nasal polyposis.

For citation: Macharadze DSh, Kulumbegov BG. Three T2 Inflammatory Diseases in Adolescents: Asthma, Eosinophilic Esophagitis, and Chronic Polypous Rhinosinusitis (Clinical Case). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 34–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-34-41>

ВВЕДЕНИЕ

Последние исследования подтверждают, что бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и хронический риносинусит (ХРС) с назальным полипом (хронический полипозный риносинусит, ХПРС) являются заболеваниями, которые наряду с ILC-2 (врожденными лимфоидными клетками 2-го типа) и многими другими клетками преимущественно управляются клетками Т-хелперами (Th) 2-го типа, хотя Th17 и Th22 лимфоциты также вносят вклад в их патогенез [1–3].

Воспаление 2-го типа, возникающее при АР и БА, очень схоже, что подтверждают патофизиологические и многочисленные клинические данные и объясняется такими известными концепциями, как «объединенные заболевания дыхательных путей» или «Один дыхательный путь, одно заболевание» [2].

Хотя в значительной степени АР — аллергическое заболевание, опосредованное выработкой специфических IgE к ингаляционным аллергенам, тем не менее он является наиболее типичным Т2-ассоциированным заболеванием. В частности, экспрессия цитокинов Th2-лимфоцитов управляется не только аллерген-специфическими IgE-антителами, но и назальными стромальными клетками и привлеченными иммунными клетками. В дальнейшем дегрануляция тучных клеток и базофилов приводит к высвобождению вазоактивных и других провоспалительных медиаторов, которые ответственны за клинические проявления АР.

Пациенты с перистирующим АР чаще имеют повышенный риск развития БА, а коморбидный АР является маркером трудноконтролируемой или тяжелой астмы [2, 3]. Одновременное возникновение двух состояний также связано с увеличением числа госпитализаций по поводу астмы, ухудшением качества жизни и более высокими общими ежегодными медицинскими расходами.

Несмотря на то что АР является отдельным заболеванием, теоретически он может усугубить течение ХРС. Длительная и постоянная экспозиция ингаляционных аллергенов индуцирует развитие и поддержание хронического воспаления в верхних и нижних отделах дыхательных путей [4].

Клинически ХРС характеризуется заложенностью носа, снижением обоняния (вплоть до аносмии) и чувством тяжести в области лица, которые продолжаются 12 недель или более. Диагноз требует подтверждения с помощью компьютерной томографии или эндоскопических данных, указывающих на наличие воспаления, активной инфекции или полипов [5].

В основном ХРС делят на 2 фенотипические группы: ХРС с полипами носа (ХПРС) и ХРС без назальных полипов. Об определенном сходстве АР и полипоза носа свидетельствуют общие патогенетические механизмы, в основе которых также лежит Т2-воспаление [5]. Так, в Европе и США у большинства больных ХПРС — воспалительное заболевание 2-го типа, для которого характерно доминирование

Th2-цитокинов в структуре слизистой оболочки носа (высокие уровни IL-4, IL-5, IL-13), в отличие от ХРС без назальных полипов, который рассматривается обычно как заболевание 1-го типа с высвобождением Th1-цитокинов (высокий уровень IFN- γ) и (или) 3-го типа (повышен уровень IL-17) [6, 7].

В целом клинические проявления зависят от размера и локализации назального полипа, поэтому при небольших полипах может быть бессимптомное течение заболевания, или их диагностируют случайно при риноскопии [5]. Основные симптомы, связанные с назальными полипами: заложенность носа (от 30,8 до 88,5 % случаев), ринорея и нарушения обоняния с последующим чиханием; зуд носа, глазные симптомы, головная боль, храп и нарушения сна больных беспокоят реже [6–8].

Показано, что среди пациентов с ХПРС 56,4 % имеют сенсibilизацию к круглогодичным аллергенам по сравнению с 5 % населения в целом [8].

Тесная патофизиологическая связь объединяет также атопические заболевания с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ), который встречается чаще среди всех других эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний [9]. ЭоЭ — хроническое прогрессирующее заболевание пищевода, характеризующееся гистологическими и эндоскопическими изменениями, инфильтрацией эозинофилами и воспалением 2-го типа [10]. Клинически ЭоЭ характеризуется ГЭРБ-подобными симптомами, однако окончательный диагноз ставят только на основании гистологических данных: по наличию в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [11].

Поздняя диагностика и несвоевременное лечение ЭоЭ приводят к ремоделированию тканей пищевода с развитием его сужения («пищевод малого калибра») и стриктурам, что нередко требует в дальнейшем проведения эндоскопической дилатации фибростенозированного пищевода [11–13].

Ниже мы приводим клинический случай у подростка с БА и такими коморбидными состояниями, как ХПРС и ЭоЭ, и обсуждаем особенности их клинического течения. Несмотря на то что у каждого из этих коморбидных заболеваний есть четкие диагностические критерии,

со стороны врачей-специалистов имело место их несвоевременная диагностика у наблюдаемого пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Д. Е., 15 лет (2006 г. р.), обратился к аллергологу с жалобами на заложенность носа, ринорею на протяжении длительного времени, сезонное обострение риноконъюнктивита весной. В анамнезе эпизодически приступы астмы и периодически боль в животе. С 5–6 лет после приема фруктов (яблоки, сливы, персики) отмечает различной степени проявления орального аллергического синдрома.

После детального опроса аллерголога на приеме в июне 2021 г. пациент указал на наличие в течение последних лет дисфагии: кратковременные эпизоды плохого прохождения пищи, застревание пищи при глотании («давится пищей» во время еды, особенно во время приема мяса, яблок, огурцов); пищу запивает большим количеством воды. Несколько раз отмечалась рвота, аэрофагии, изжоги нет. Также в течение последнего года сильно беспокоят длительно сохраняющиеся назальные симптомы (заложенность носа и выделения серозно-гнойного характера), которые не купировались после неоднократного приема топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов.

Анамнез болезни

Наследственность отягощена атопией: у отца — аллергический риноконъюнктивит сезонный, у матери — аллергический риноконъюнктивит при контакте с кошкой. С 3 месяцев у ребенка отмечались проявления атопического дерматита, до 3 лет — частые ОРВИ. В возрасте 5 лет появились симптомы аллергического риноконъюнктивита, с 7 лет — обструктивный бронхит. Тогда же выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, шерсти кошки, домашней пыли. В 12 лет был госпитализирован с приступом затрудненного дыхания, выписан с впервые установленным диагнозом «бронхиальная астма, атопическая, легкая степень». При кожном тестировании скарификационным методом выявлена сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (деревья 4+, луговые травы 4+, сорные травы 3+), а также к шерсти кошки (4+). В дальнейшем отмечались единичные приступы затрудненного дыхания в весенний

период и при контакте с кошкой. Физическую нагрузку переносит хорошо, занимается в секции футбола. Принимает будесонид + формотерол 160/4,5 мкг (2 дозы 2 раза/сут.), мометазона фуоат 200 мкг (1 раз/сут.), левоцетиризин 10 мг (1 раз/сут.).

Анамнез жизни

Прививки: по национальному календарю. Перенесенные заболевания: рахит, ветряная оспа в 3 года, ОРВИ 4–5 раз в год. Перенесенные травмы: перелом ключицы в 2015 году. Дополнительные сведения: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов, путем кесарева сечения в срок. Апгар 9/9 баллов, рост 49 см, вес 3530 г. Находился на грудном вскармливании до 6 месяцев.

Пациент консультирован аллергологом в июне 2021 г. и с подозрением на ЭоЭ направлен в гастроэнтерологическое отделение ДКБ. Выписан из стационара со следующими результатами обследований.

— *Эзофагогастродуоденоскопия* (от 17.06.2021 г.): недостаточность кардии; эрозивный эзофагит LA-A; гастрит; дуоденит; гастроэзофагеальный рефлюкс. Описание: аппарат проведен в пищевод — свободно проходим, не деформирован, в просвете умеренное количество слизистого секрета с примесью желудочного содержимого. Видимая слизистая пищевода в в/3 и с/3 бледно-розовая, в н/3 неравномерно гиперемирована, отечная, по передней и задней стенке проксимальнее зубчатой линии визуализируются три эрозии округлой формы до 0,3 см в диаметре с гиперемией вокруг, распространяющиеся не более чем на одну складку. Кардия смыкается не полностью, складки кардии гиперемированные, отечные. Рефлюкс содержимого желудка в пищевод. Желудок натощак содержит умеренное количество пенистого мутного секрета с примесью желчи, аспирирован частично. Видимые складки желудка отечные, гиперемированные, расправляются при инсуффляции. Видимая слизистая оболочка неравномерно гиперемирована на всем протяжении. Луковица двенадцатиперстной кишки округлая, слизистая локально гиперемирована, с единичными лимфангиэктазиями, в кишке желчь.

— *Гистологическое исследование:*

1) Серийные срезы 2 фрагментов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: ворсины

высокие, не утолщены, покровные энтероциты цилиндрические, щеточная кайма прослеживается. Межэпителиальные лимфоциты не повышены. Плотность лимфоплазмочитарного инфильтрата собственной пластинки не повышена.

2) Серийные срезы 2 фрагментов слизистой оболочки антрального отдела желудка: покровно-ямочный эпителий зрелый цилиндрический. В собственной пластинке слабо выраженная инфильтрация плазматическими клетками, лимфоцитами. Концевые отделы желез расположены равномерно. При окрашивании по Гимза *H. pylori* не обнаружен.

3) Серийные срезы мелких пластов многослойного плоского эпителия пищевода с очаговой инфильтрацией эозинофилами (5–9 в поле зрения на увеличении $\times 400$), удлинением фибро-сосудистых сосочков, гиперплазией базального слоя эпителиальных клеток, расширением межклеточных соединений, выраженной дистрофией эпителиальных клеток, очаговым повышением межэпителиальных лимфоцитов, пластами слущенного эпителия с инфильтрацией эозинофилами. В крае препарата фрагменты цилиндрического желудочного эпителия.

Заключение: 1) в препарате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки воспалительные изменения не обнаружены; 2) хронический неактивный поверхностный слабо выраженный гастрит антрального отдела желудка. *H. pylori* не обнаружен; 3) гистологическая картина рефлюкс-эзофагита.

— *Рентгеноскопия и рентгенография желудка традиционным методом:* рентгенологическая картина гастроэзофагеального рефлюкса III степени.

— *Ультразвуковое исследование органов брюшной полости:* эхо-признаки диффузных изменений поджелудочной железы.

— *Спирометрия:* ЖЕЛ, ПОС, ОФВ₁ (92 %) в пределах нормальных величин. Нарушение бронхиальной проходимости по бронхам среднего и мелкого калибров. Проба с физической нагрузкой отрицательная.

Специфические IgE (RIDA): береза, ольха — 5 класс, полынь — 4 класс, эпителий кошки — 3 класс, смесь пыльцы злаковых трав — 0 класс, грибы — 0 класс.

Сывороточные уровни IgA, IgM, IgG — норма, IgE — 320 кЕ/мл.

Гастроэнтерологом рекомендовано следующее лечение: Омепразол 20 мг 2 раза за 30 мин. до еды — 8 недель; Тримебутин 100 мг 3 раза за 20 мин. до еды — 8 недель; Натрия алгинат + Калия гидрокарбонат по 15 мл 3 раза и на ночь — 1 месяц. По назначению аллерголога пациент продолжал принимать монтелукаст 10 мг 1 раз и будесонид + формотерод 4,5/160 — по 2 вд. 1 раз + по потребности.

При повторном посещении аллерголога в ноябре 2021 г. пациент указал на сохранение боли в животе и дисфагию, несмотря на законченный курс лечения, назначенного гастроэнтерологом. В связи с недостаточностью исследованного материала, который не включал исследование биоптатов слизистой пищевода из проксимальных и дистальных отделов, аллерголог повторно направил пациента на эндоскопическое исследование для исключения диагноза ЭоЭ. Пациент выписан со следующим заключением *гистологического исследования*: в препаратах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и антрального отдела желудка воспалительных изменений нет. Серийные срезы множественных фрагментов многослойного плоского эпителия пищевода с инфильтрацией эозинофилами (от 3-х до 35 эозинофилов в некоторых полях зрения на увеличении $\times 400$), базальноклеточной гиперплазией, удлинением фибро-сосудистых сосочков, расширением межклеточных соединений, очаговым повышением межэпителиальных лимфоцитов.

При выписке из стационара:

Основной диагноз: K21.0. Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом. K20. Эозинофильный эзофагит.

Сопутствующее заболевание 1: K29.9. Хронический гастродуоденит, *H. pylori*-неассоциированный, обострение.

Сопутствующее заболевание 2: J30.1. Аллергический ринит сезонный. J45.1. Бронхиальная астма, атопическая, контролируемая.

Гастроэнтерологом в лечении рекомендованы следующие препараты: будесонид 500 мг (1 небула по 0,25 мг) 3 раза в день в течение 6 недель (глотать, не полоскать рот и не принимать пищу в течение 30 мин.); нексиум 20 мг 2 раза 8 недель, тримедат 1 месяц.

В связи с заложенностью носа и выделениями серозно-гнойного характера на протяжении

длительного времени и недостаточной эффективностью мометазона и левоцетиризина аллерголог направил пациента к отоларингологу и на КТ околоносовых пазух для исключения диагноза ХРС. По данным *компьютерной томографии* (ноябрь 2021 г.), в правой верхнечелюстной пазухе выявлены следующие изменения: полипозно-кистовидные образования, киста максимальными размерами 16×18×18,5 мм, плотностью до 22 ед. НУ; утолщение слизистой оболочки нижних носовых раковин, больше справа; буллы средних носовых раковин; носовая перегородка отклонена влево с формированием костного гребня, суживающий средний носовой ход.

Учитывая выраженный риноконъюнктивальный синдром в период цветения деревьев и высокие уровни специфических IgE к главному компоненту березы Bet v 1 (53 кЕ/мл), через 1 месяц после окончания назначенного гастроэнтерологом лечения, пациенту было решено назначить сублингвальную аллерген-иммунотерапию аллергеном пыльцы березы. На протяжении всего периода первого курса аллерген-иммунотерапии (декабрь 2021 г. — май 2022 г.) пациент не отмечал ухудшения дисфагии или каких-либо серьезных побочных реакций на препарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

У наблюдаемого пациента с контролируемым и не тяжелым течением БА в анамнезе отмечались реакции при контакте с кошкой, обострение сезонного риноконъюнктивального синдрома, а также один из классических симптомов ЭоЭ — дисфагия.

Недавние научные достижения подтверждают участие T2-воспаления в патогенезе этих и многих других заболеваний [14–19]. Три цитокина являются ключевыми при воспалении 2-го типа: IL-4, IL-5 и IL-13 [14]. По последним данным, именно они являются ключевыми цитокинами, участвующими в формировании БА [1, 14], атопического дерматита [20] и ЭоЭ [10–12].

AP, большинство проявлений полипоза носа и многие проявления ХРС также относятся к 2-му типу воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей [6, 7, 13–15]. Они характеризуются экспрессией IL-4, IL-5 и IL-13, которые иници-

руют воспалительные процессы, опосредованные Th2-клетками: продукцию IgE, сокращение гладкой мускулатуры, выработку слизи, привлечение в очаг воспаления эозинофилов, тучных клеток, базофилов и т.п. [14]. Установлено, что в развитии каждого из выше перечисленных заболеваний участвует аллергическая сенсibilизация, особенно у детей старшего возраста [8, 14].

Эксперты в документе EPOS 2020 предлагают проводить аллергологическое обследование у всех больных с ХРС [5]. Аллергия играет ключевую роль при таких фенотипах ХРС, как аллергический грибковый риносинусит и тяжелый эозинофильно-полипозный ХРС [5–8].

У детей редко встречаются назальные полипы (около 0,1 % случаев), в отличие от ХРС, который по рентгенологическим и эндоскопическим признакам обнаруживают у 40 % детей с БА [16]. В основном полипозным риносинуситом страдают взрослые, однако о нем следует помнить у больных всех возрастов. Так, почти каждый пациент с муковисцидозом страдает ХРС, а полипы начинают развиваться примерно в возрасте 5 лет [16]. В Италии среди 56 детей, имеющих диагноз назального полипоза, средний возраст составил 11,8 года; большинство из них были мужского пола; у 50 % пациентов был односторонний антрохоанальный полип [17].

По личному наблюдению Б. Г. Кулумбегова, самому младшему ребенку с полипозом носа, которому был исключен муковисцидоз, было 3 года (неопубликованный клинический случай). Мы наблюдали двух детей в возрасте до 7 лет с подтвержденным диагнозом ХПРС, из которых у одного отмечалась также непереносимость НПВП, у другого диагноз был установлен после проведения КТ головы из-за резко выраженной боли в области лица (личные данные).

Золотым стандартом диагностики ХПРС у детей и взрослых, как известно, является назальная эндоскопия. В нашем случае у подростка назальной эндоскопией не удалось выявить полип из-за малых размеров. Принимая во внимание длительность назальных симптомов и недостаточную эффективность симптоматических препаратов (интраназальный мометазона фуорат + антигистаминные препараты), а также исключение данных за врожденные нарушения иммунитета, аллергологом было принято решение направить ребенка на КТ околоносовых

пазух для исключения ХРС. Практикующим врачам следует заподозрить наличие назальных полипов у всех детей с хронической заложенностью носа, независимо от того, является ли она односторонней или двусторонней, прерывистой или постоянной [16]. Особенно о такой коморбидности (АР, ХРС с/без полипов носа) следует помнить у больных с неконтролируемой БА [18].

Также в детском возрасте редко встречается ЭоЭ (по разным данным, заболеваемость составляет 0,7–10 на 100 тыс. в год), хотя причиной может быть его гиподиагностика [11]. Несмотря на то что ЭоЭ у детей является четко определенным заболеванием с установленными рекомендациями [19], из-за неспецифичности или маскировки симптомов его по-прежнему трудно диагностировать, в том числе из-за необходимости проведения инвазивной диагностической процедуры. К задержке диагностики приводит также отсутствие в течение определенного периода времени специфических признаков ЭоЭ по данным только эзофагогастродуоденоскопии (без гистологического исследования биоптатов пищевода из разных отделов). В свою очередь, этот фактор способствует риску образования стриктур и фиброstenоза у таких больных, одним из проявлений которых является дисфагия. Именно на основании дисфагии мы заподозрили у пациента ЭоЭ.

При первой госпитализации с целью исключения ЭоЭ биопсия не была выполнена в соответствии с рекомендациями экспертов: исследованию подлежат не менее шести биоптатов — по два из нижней/средней/верхней трети пищевода [11, 12]. В обоих случаях эзофагогастродуоденоскопия не выявила грубых отклонений в пищеводе, а эозинофильная инфильтрация не была обнаружена в одном биоптате при первом обследовании нашего пациента. Лишь после повторного стационарного обращения патологоанатомический анализ нескольких биоптатов пищевода выявил эозинофильную инфильтрацию до 35 в поле зрения. В условиях стационара у ребенка были исключены другие причины желудочно-кишечных симптомов, связанных с эозинофилией (кишечные паразиты, лейкемия, лимфома и васкулит).

Кроме того, наш пациент был сенсibilизирован ко всем пыльцевым аллергенам и имел про-

явления орального аллергического синдрома после приема фруктов семейства розоцветных, которые содержат аллергены (липид-транспортные протеины, PR-10 и т.п.), перекрестно реагирующие с пылью березы. Есть сообщения о том, что оральный аллергический синдром связан с ЭоЭ в 26 % случаев [9].

Роль пищевых аллергенов в развитии ЭоЭ подтверждает важность лечения данного заболевания с использованием диет, исключаящих прием шести и (или) других определенных продуктов [11, 12], а также сообщения о появлении ЭоЭ при проведении пероральной иммунотерапии [20].

На том основании, что у пациента были выраженные респираторные проявления на пыльцу березы, несмотря на оральный аллергический синдром и диагностированный ЭоЭ, мы назначили ему сублингвальную иммунотерапию препаратом Сталораль пыльца березы («Сталержен», Франция), на которую нежелательные гастроинтестинальные проявления к концу первого года лечения не имели места.

По данным Hill D. et al, ЭоЭ является поздним проявлением аллергического марша у некоторых пациентов после атопического дерматита, IgE-опосредованной пищевой аллергии и БА

и статистически совпадает с частотой АР [21]. Эти результаты имеют важное значение для понимания патофизиологии ЭоЭ, развитию которого, вероятно, способствует сенсибилизация к пищевым и (или) аэроаллергенам еще в раннем детском возрасте.

Таким образом, наше клиническое наблюдение подтверждает, во-первых, необходимость более активного скрининга у детей с аллергией таких коморбидных заболеваний, как ЭоЭ и назальный полипоз. И хотя у наблюдаемого пациента не было выраженной симптоматики или тяжелой формы БА, ХПРС или ЭоЭ, все же возникает вопрос о том, как его лечить. Учитывая иммунную основу в виде Т2-воспаления, использование для лечения Т2-ассоциированных заболеваний (АР, БА, назальный полипоз и ЭоЭ) одного и того же биологического препарата дупилумаба, является захватывающей перспективой. Многие клинические исследования подтверждают эффективность данного ингибитора при этих заболеваниях, однако высокая стоимость препарата ограничивает его широкое применение. Кроме того, дупилумаб одобрен для использования при тяжелых формах аллергических заболеваний дыхательных путей, ХПРС, ЭоЭ и других Т2-ассоциированных заболеваний [22].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy*. 2008; 63 (5): 564–569. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01624.x.
2. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al.; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug; 122 (2 Suppl): S. 1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Dec; 122 (6): 1237.
3. Magnan A, Meunier JP, Saugnac C, Gasteau J, Neukirch F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study. *Allergy*. 2008; 63 (3): 292–298. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01584.x.
4. Akdis C, Bachert C, Cingi C et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1479–1490. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
5. Fokkens W, Lund V, Hopkins C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.401.
6. Tyler MA, Russell CB, Smith DE et al. Large-scale gene expression profiling reveals distinct type 2 inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (3): 1061–4.e4. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.048.
7. Stevens WW, Peters AT, Tan B et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7 (8): 2812–20.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
8. Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jun; 147 (6): 1997–2008. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.016.
9. Kinoshita Y, Oouchi S, Fujisawa T. Eosinophilic gastrointestinal diseases — pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Allergol Int*. 2019; 68 (4): 420–429. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.003.

10. Arias Á, Lucendo AJ. Molecular basis and cellular mechanisms of eosinophilic esophagitis for the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13 (2): 99–117. doi: 10.1080/17474124.2019.1546120.
11. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5 (3): 335–358. doi: 10.1177/2050640616689525.
12. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018; 155 (4): 1022–1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
13. Helman S, Barrow E, Edwards T et al. The Role of Allergic Rhinitis in Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020; 40 (2): 201–214. doi:10.1016/j.iac.2019.12.010.
14. Bao K, Reinhardt R. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*. 2015; 75 (1): 25–37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.05.008.
15. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia G. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir. Med*. 2018; 141: 94–99. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.016.
16. Villwock J, Kuppersmith R. Diagnostic Algorithm for Evaluating Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin N Am*. 2018; 51: 867–872. doi: 10.1016/j.otc.2018.05.002.
17. Caimmi D, Matti E, Pelizzo G et al. Nasal polyposis in children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jan-Mar; 26 (1 Suppl): S. 77–83.
18. Brietzke S, Shin J, Choi S et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151 (4): 542–553. doi. org/10.1177/0194599814549302.
19. Martin L, Franciosi J, Collins M et al. Pediatric Eosinophilic esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (e8): 1519–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.004.
20. Ram G, Lee J, Ott M et al. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 224–228. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.004.
21. Hill D, Grundmeier R, Ramos M, Spergel J. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010.
22. Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Dávila I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2022 Apr 19; 32 (2): 97–115. doi: 10.18176/jiaci.0682.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Мачарадзе Д. Ш. — концепция и дизайн исследования, клиническое обследование пациента, написание текста статьи.

Кулумбегов Б. Г. — литературный обзор, написание текста статьи.

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

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

Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>**Л. Ю. Барычева, Л. С. Хачирова, В. А. Фирсова, С. Ю. Фарсиянц***Ставропольский государственный медицинский университет, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия*

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Хачирова ЛС, Фирсова ВА, Фарсиянц СЮ. Диагностическое значение TREC и KREC для выявления иммунных нарушений у новорожденных. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>

Diagnostic value of TREC and KREC for detecting immune disorders in newborns

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>**L. Y. Barycheva, L. S. Khachirova, V. A. Firsova, S. Yu. Farsiiants***Stavropol State Medical University, 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia*

For citation: Barycheva LY, Khachirova LS, Firsova VA, Farsiiants SYu. Diagnostic value of TREC and KREC for detecting immune disorders in newborns. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-42-44>

В течение последнего десятилетия в практику здравоохранения многих стран активно внедряется определение универсальных маркеров Т-клеточных иммунодефицитов — TREC (T-cell receptor excision circle) и В-клеточных — KREC (kappa-deleting recombination excision circle) для диагностики врожденных иммунных нарушений [1, 2, 3]. Популяционный скрининг признан единственным средством ранней диагностики многих первичных иммунодефицитов до начала серьезных инфекций [4]. Вместе с тем показано, что определение TREC позволяет выявлять пациентов и с другими Т-клеточными лимфопениями, нуждающихся в диспансерном наблюдении и лечении [3, 4].

Цель исследования: ретроспективный сравнительный анализ количества TREC и KREC в сухих пятнах крови у умерших детей в зависимости от степени доношенности, наличия врожденных пороков развития.

Материал и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование архивных тест-бланков сухих пятен крови 49 умерших детей, взятых на фильтровальные карты 903 Wallac Russia CE Card (GE Healthcare Bio-Sciences Corp, USA). Для исследования отобраны сухие пятна крови детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями, подтвержденными в клиническом и патоморфологическом диагнозе в качестве основной причины летального исхода. При определении TREC и KREC использовалась мультиплексная тест-система «БиТ-тест», Россия. В ходе определения TREC и KREC 6 детей были исключены из исследования в связи с плохой амплификацией ДНК. В результате проанализированы данные 43 умерших детей (27 мальчиков и 16 девочек).

В 20,9 % случаев верифицированы тяжелые пневмонии, в 39,5 % — сепсис, в 4,7 % — гнойный менингоэнцефалит, в 30,2 % — генерализованная форма вирусной инфекции, в 4,7 % — язвен-

но-некротический энтероколит. Летальный исход у 34,9% детей наступил на 1-м месяце жизни, у 37,2% — в возрасте 1–3 мес., у 11,6% — в 3–6 мес., у 11,6% — в 6–12 мес., у 4,7% — в 1–3 года. Недоношенные дети составили 65,1%, в том числе 21,4% с крайней степенью недоношенности и сроком гестации менее 28 недель, 32,1% родились от ранних преждевременных родов (28–32 недели), 17,9% — от преждевременных родов (32–34 недели), 28,6% — от поздних преждевременных родов (34–37 недель). Врожденные пороки развития верифицированы у 19 (44,2%) детей, в структуре которых верифицировались пороки сердца и магистральных сосудов (23,3%), пороки развития желудочно-кишечного тракта — атрезии пищевода и кишечника (7,0%), аномалии мочевыделительной и половой систем (2,3%), пороки развития бронхов и легких (7%), ЦНС — 3 (7%), а также синдромы Ди Джорджи (2,3%), Эдвардса (2,3%), Грисцелли 2 (2,3%), болезнь Дауна (2,3%).

При патоморфологическом исследовании вилочковой железы и лимфатических узлов у 4 детей выявлены признаки врожденной гипоплазии тимуса, у 1 — несвоевременного жирового метаморфоза вилочковой железы. Анализ TREC и KREC выполнен у детей, имеющих морфологические признаки врожденного иммунодефицита (5 пятен), а также в зависимости от степени доношенности и наличия врожденных пороков развития (ВПР).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Primer of Biostat 4.0, Attestat 10.5.1. Количественные значения представляли в виде: медианы и интерквартильный (25 и 75 процентиля) размах (Me (Q1–Q2)). Для оценки межгрупповых различий количественных признаков применяли критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У 60,5% умерших детей с фатальными инфекциями определялось снижение показателей эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов. Низкие показатели TREC отмечались в 37,2% случаев, KREC — в 4,6%, TREC и KREC — в 16,6%. Среднее число копий TREC для всех образцов составило $147/10^5$ L [59,1; 345], KREC — $264/10^5$ L [85,1; 624].

В группу вероятных врожденных ПИД были отнесены пациенты с несвоевременным жировым метаморфозом вилочковой железы, аплазией ти-

муса и тотальной лимфопенией с рождения, гипоплазией тимуса, сочетанной с врожденными пороками, характерными для синдромов Ди Джорджи и Эдвардса, а также ребенок из семьи с подтвержденным семейным лимфогистиоцитозом (синдром Грисцелли 2). Установлено снижение уровней эксцизионных колец реаранжировки генов Т- и В-клеточных рецепторов у всех пациентов с патоморфологическими признаками врожденных ИДС до неопределяемых TREC и KREC при вероятном ТКИД, KREC — при несвоевременном жировом метаморфозе тимуса. Резкое снижение TREC отмечено у детей с врожденной гипоплазией тимуса в структуре синдромов Ди Джорджи и Эдвардса.

Установлено снижение уровня TREC у недоношенных детей — 127,5 [58,4; 372,5] по сравнению с доношенными — 408,5 [185; 869], $p < 0,01$. Проведена оценка показателей TREC в зависимости от сроков гестации. Статистически значимое снижение по сравнению с доношенными детьми определялось только в группе глубоко недоношенных детей со сроками гестации менее 28 недель — 59,7 [46,8; 61,1] и 408,5 [185; 869], $p < 0,01$.

Выявлено снижение показателей TREC у детей с пороками развития, в структуре которых определялись пороки сердца и магистральных сосудов (тетрада и триада Фалло, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, аорты) — 23,3%, пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии пищевода и кишечника) — 7,0%, аномалии мочевыделительной и половой систем — 2,3%, пороки развития бронхов и легких — 7%, ЦНС — 7%. Выявлено статистически значимое снижение показателей TREC у умерших детей, имеющих ВПР, — 179 [60,8; 248], по сравнению с детьми без пороков развития — 542 [114,5; 248].

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе сведениями об уменьшении показателей TREC у новорожденных с ВПР [1, 2, 5]. Исследования TREC в пилотных проектах неонатального скрининга во многих странах позволили выделить также идиопатическую лимфопению, требующую диспансерного наблюдения [6].

Заключение. Таким образом, ретроспективное определение TREC и KREC в сухих пятнах неонатального скрининга позволяет идентифицировать нозологические синдромы отдельных ПИДС, как причины ранней детской смертности. У 11,6% умерших детей определяется значительное сниже-

ние TREC и (или) KREC до не детектируемых значений, что подтверждается клиническими и патоморфологическими признаками врожденных ИДС.

Определение TREC является эффективным инструментом для выявления других Т-клеточ-

ных лимфопений, связанных с недоношенностью, наличием пороков развития, наследственных заболеваний (болезнь Дауна, синдром Эдвардса), требующих профилактических мероприятий с целью предотвращения фатальных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blom M, Bredius RGM, Weijman G, Dekkers EHBM, Kemper EA et al. Introducing Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID) in the Dutch Neonatal Screening. Program. Int. J. Neonatal Screen. 2018; 4 (4): 40. <https://doi.org/10.3390/ijns4040040>.
2. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. J. Clin Immunol. 2017; 37 (1): 51–60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>.
3. Корсунский ИА, Продеус АП, Румянцев АГ, Гордукова МА, Корсунский АА и др. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2019; 98 (3): 49–54. [Korsunskiy IA, Prodeus AP, Rumyantsev AG, Gordukova MA, Korsunskiy AA i dr. Skrining novorozhdenykh na pervichnye immunodefitsity i gruppu riska immunoregulyatornykh rasstroystv, trebuyushchikh dispansernogo nablyudeniya. Pediatriya named after G.N. Speransky. 2019; 98 (3): 49–54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-49-54>.
4. King JR, Hammarström L. Newborn Screening for Primary Immunodeficiency Diseases: History, Current and Future Practice. J. Clin Immunol. 2018; 38 (1): 56–66. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0455-x>.
5. Borte S, Meeths M, Liebscher I, Krist K, Nordenskjöld M et al. Combined newborn screening for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe T- and B-cell immunodeficiencies. J. Allergy Clin Immunol. 2014; 134 (1): 226–228. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.026>.
6. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27: 70–77. <https://doi.org/10.1111/pai.12501>.

Влияние аллергического ринита и ожирения на компонентный состав тела у детей младшего школьного возраста

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-45-47>**В. В. Бекезин, А. Е. Королева, И. Н. Сергеева, Е. Н. Волкова***ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28, Россия*

Для цитирования: Бекезин ВВ, Королева АЕ, Сергеева ИН, Волкова ЕН. Влияние аллергического ринита и ожирения на компонентный состав тела у детей младшего школьного возраста. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 45–47. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-45-47>

Influence of allergic rhinitis and obesity on body composition in primary school children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-45-47>**V. V. Bekezin, A. E. Koroleva, I. N. Sergeeva, E. N. Volkova***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia*

For citation: Bekezin VV, Koroleva AE, Sergeeva IN, Volkova EN. Influence of allergic rhinitis and obesity on body composition in primary school children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;3: 45–47. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-45-47>

Введение. За последние десятилетия во всем мире отмечается стремительный рост ожирения у детей; параллельно наблюдается эпидемический рост аллергических заболеваний [1, 2]. Доказано, что ожирение является фактором риска астмы у детей и, кроме того, выделяется фенотип астмы у больных с ожирением [3]. Имеются единичные работы, посвященные изучению ожирения как фактора риска аллергического ринита, результаты которых носят противоречивый характер [3, 4, 5]. В педиатрической практике диагностика ожирения чаще всего основывается на результатах вычисления индекса массы тела, который является довольно грубым маркером, т.к. не отражает количественные характеристики жировой и безжировой массы тела, воды, уровня основного обмена и скорости метаболических процессов. Среди многочисленных методов оценки компонентного состава тела у детей следует отметить биоимпедансометрию, основанную на измерении значений электрического сопротивления тела и антропометрических данных. Метод является неинвазивным и может быть использован у детей всех возрастов [6]. В доступной нам литературе работ, посвященных изучению компонентного состава тела у детей с аллергическим ринитом и ожирением, не обнаружено.

Цель исследования: изучить особенности компонентного состава тела у детей 7–10 лет с аллергическим ринитом и ожирением (избыточной массой тела) по данным биоимпедансометрии.

Материалы и методы

В исследование было включено 90 детей в возрасте 7–10 лет (средний возраст $8,09 \pm 1,4$ года), из них 69 детей с аллергическим ринитом и 21 ребенок без атопических заболеваний. В соответствии с показателем % жировой массы тела (% ЖМТ) и наличием аллергического ринита (АР) все дети были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 44 ребенка с АР и ожирением (избыточной массой тела) (% ЖМТ); во 2-ю группу — 25 детей с АР и массой тела, соответствующей возрасту и полу (% ЖМТ); в 3-ю группу — 11 детей без аллергических заболеваний с ожирением (избыточной массой тела); контрольную 4-ю группу составили 10 детей первой или второй группы здоровья с нормальными показателями % ЖМТ. Врачебно-верифицированный диагноз АР основывался на клинических симптомах, данных аллерготестирования *in vivo* и *in vitro*. У исследуемых детей проведена оценка антропометрических показателей (рост, вес) с вычислением ИМТ. Всем детям была проведена биоимпедансометрия (БИМ) с определением показателей компонентного состава тела,

а именно оценки жировой массы тела (ЖМТ) и безжировой массы, удельный основной обмен (УОО). Безжировую массу оценивали по следующим параметрам: определение тощей массы (ТМ, кг), активной клеточной массы (АКМ, кг), доли АКМ (%), скелетно-мышечная масса (СММ, кг), доли СММ (%), общей жидкости (ОЖ, кг), внеклеточной жидкости (ВЖ, кг). Для исследования компонентного состава тела у детей использовали биоимпедансный анализатор ABC-01 «Медас» (Medas Ltd., Moscow, Russia). Статистическая обработка результатов проводилась с применением статистического пакета программ Microsoft Excel 7.0. Для сравнения долевых показателей между группами использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали результаты при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В результате проведенных исследований нами установлено, что в группах детей с АР, в зависимости от наличия или отсутствия у них ожирения (избыточной массы тела), наблюдались достоверные изменения композиционного состава тела. Эти изменения затрагивали показатели безжировой массы тела, а также общей жидкости в организме. Установлено, что у детей с АР и ожирением (избыточной массой тела) выявлено достоверное повышение жировой массы по сравнению с детьми 2-й группы ($9,3 \pm 3,9$ по сравнению $4,02 \pm 1,2$; $P = 0,01$), что явилось ожидаемым результатом. В то же время результаты исследования тощей массы тела у детей 1-й группы также достоверно превысили таковые у детей с АР и нормальной массой тела ($25,4 \pm 5,5$ по сравнению с $21,7 \pm 4,3$; $P = 0,005$). Кроме того, достоверные различия АКМ (кг) были выявлены нами у детей с АР и ожирением по сравнению с детьми 2-й группы ($13,1 \pm 2,9$ и $11,4 \pm 2,2$; $P = 0,02$). Следует отметить, что у всех детей с АР регистрировались низкие значения % АКМ, что может свидетельствовать о сниженной активности метаболических процессов и склонности к гиподинамии.

Установлено достоверное повышение СММ (кг) у детей 1-й группы по сравнению с детьми с АР и нормальной массой тела ($12,2 \pm 3,6$ и $11,04 \pm 2,8$; $P = 0,03$). В то же время не было существенной разницы при вычислении доли СММ (%) между 1-й и 2-й группами.

Повышение внеклеточной жидкости (ВЖ) выявлено нами у всех детей с АР, независимо от

массы тела, по сравнению со средними показателями нормы. Однако содержание ОЖ у детей с АР зависит от наличия у них сопутствующего ожирения. Так, у детей 1-й группы ОЖ составила $18,7 \pm 3,9$ кг, тогда как во 2-й группе $16,1 \pm 3,01$ кг ($P = 0,005$).

Следует отметить, что у всех детей с АР компонентный состав тела во многом зависит от наличия сопутствующего ожирения (избыточной массы тела). Это касается достоверного повышения показателей ТМ, АКМ, СММ, ОЖ по сравнению с детьми без ожирения. Исключение составляет содержание внеклеточной жидкости, повышение которой у детей с АР не зависит от массы тела.

Сравнительный анализ компонентного состава тела у детей с ожирением, как имеющих, так и не имеющих АР (гр. 1, гр. 3), показал, что достоверных различий уровня ЖМ у них не выявлено. Безжировой компонент, а именно ТМ (кг) и СММ (кг) у всех детей с ожирением превышает показатели по сравнению с контрольной группой. При этом у детей с АР (1-я гр.) регистрировались достоверно более низкие значения указанных компонентов состава тела, тогда как доля СММ (%) в 1-й и 3-й группах не различалась. У детей с ожирением, вне зависимости от наличия или отсутствия у них АР, АКМ (кг) и доля АКМ (%) существенно не различались. Показатель ОЖ в наибольшей степени повышен у детей с ожирением, не имеющих аллергической патологии ($23,1 \pm 3,4$ и $18,7 \pm 3,9$; $P = 0,01$). Подобные изменения выявлены при оценке ВЖ, а именно: показатель внеклеточной гидратации у детей с АР и ожирением выражен в меньшей степени, чем у детей с ожирением. Показатель УОО у всех детей, включенных в исследование, не имел достоверных отклонений.

Выводы

1. У детей с АР и ожирением (избыточной массой тела) изменения компонентного состава тела проявляются достоверным повышением показателей % ЖМТ, ЖМ, ТМ, АКМ (кг), СММ (кг), ОЖ по сравнению с детьми с АР, имеющими нормальную массу тела.

2. Впервые показано, что у детей с АР и ожирением (избыточной массой тела) в меньшей степени выражено повышение показателей безжирового компонента тела (ТМ, СММ), общей и внеклеточной жидкости по сравнению с детьми с ожирением, но без АР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years / L. Grabenhenrich, T. Keil, A. Reich et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 932–940.
2. World Health Organization (2016). Global Status report on non-communicable diseases.
3. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A. Obesity — a risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutrition.* 2014; 18 (03): 1–7.
4. Tajima H, Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2019; 1 (19): 7–11.
5. Lei Y, Yang H, Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy.* 2016; 6 (2): 101–104.
6. Герасимчик ОА, Гирш ЯВ. Композиционный состав тела у детей и подростков с ожирением. *Педиатрия.* 2019; 6 (1): 51–57. [Gerasimchik OA, Girsh YAV. Kompozicionnyj sostav tela u detej i podrostkov s ozhireniem. *Pediatrics.* 2019; 6 (1): 51–57. (in Russ.)]

Взаимосвязь синоназальных симптомов с системными и локальными маркерами воспаления у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-48-49>

К. В. Горбунова¹, С. В. Красильникова¹, Т. И. Елисеева¹, Д. Ю. Овсянников², А. В. Шахов¹, О. В. Халецкая¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

Для цитирования: Горбунова КВ, Красильникова СВ, Елисеева ТИ, Овсянников ДЮ, Шахов АВ, Халецкая ОВ. Взаимосвязь синоназальных симптомов с системными и локальными маркерами воспаления у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 48–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-48-49>

The relationship of synonasal symptoms with systemic and local markers of inflammation in children with bronchial asthma and allergic rhinitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-48-49>

K. V. Gorbunova¹, S. V. Krasilnikova¹, T. I. Eliseeva¹, D. Yu. Ovsyannikov², A. V. Shakhov¹, O. V. Khaletskaia¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Russia

For citation: Gorbunova KV, Krasilnikova SV, Eliseeva TI, Ovsyannikov DYU, Shakhov AV, Khaletskaia OV. The relationship of synonasal symptoms with systemic and local markers of inflammation in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 48–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-48-49>

Для бронхиальной астмы (БА) характерна тесная взаимосвязь с хроническими аллергическими воспалительными процессами в синоназальной слизистой оболочке (ССО), что клинически проявляется в виде аллергического ринита (АР) и хронического риносинусита (ХРС) с полипами и без. Данное воспаление имеет преимущественно Th2-зависимый характер, но может быть ассоциировано с иммуно-воспалительными процессами иного генеза, что обуславливает формирование различных фенотипов и эндотипов болезни.

Современные данные свидетельствуют, что в манифестации аллергического воспаления у пациентов с БА и АР, возможно, задействован интерлейкин 6 (ИЛ-6) [1]. Ciprandi с соавторами обнаружили, что ИЛ-6 может вызывать высвобождение специфических медиаторов аллергии, усугублять течение АР, способствовать повышению температуры [2]. При этом сам ИЛ-6 может секретироваться как клетками иммунной системы, преимущественно моноцитами и макрофага-

ми, так и эпителиальными клетками дыхательных путей [3].

Возможно, патогенетическая роль провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, возрастает по мере вовлечения в патологический процесс параназальных синусов и трансформации АР в ХРС с полипами и (или) без полипов [4]. И это может сопровождаться изменением температуры слизистых оболочек, а именно увеличением локальной их температуры.

Цель исследования

Оценить взаимосвязь выраженности синоназальных симптомов с эндоназальной температурой и содержанием в сыворотке крови интерлейкина 6 у пациентов с атопической БА, аллергическим ринитом и хроническим риносинуситом.

Материалы и методы

Обследовано 20 пациентов (17 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 5 до 17 лет, наблюдавшихся по поводу атопической БА, ассоциированной с АР, в ГБУЗ НО ДКГБ № 1 г. Н. Новгород.

Все пациенты получали лечение в соответствии с характером и тяжестью болезни. Основные критерии исключения из исследования: наличие лихорадки и (или) симптомов бактериальной инфекции со стороны верхних дыхательных путей, включая наличие слизисто-гнойного секрета в полости носа.

Всем пациентам выполнено детальное исследование общесоматического статуса и оториноларингологическое обследование, включавшее риновидеоэндоскопическое и риноманометрическое обследование, измерение эндоназальной температуры бесконтактным термометром [5], определено содержание в сыворотке крови ИЛ-6 с использованием иммуноферментного анализа (Тест-системы «Вектор-Бест»). Кроме того, всем пациентам проведена количественная оценка синоназальных симптомов с использованием тестов Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22).

Статистический анализ

Взаимосвязь между эндоназальной температурой, результатами теста SNOT-22 и показателем содержания ИЛ в крови оценивали с использованием линейных моделей. Уровень различий считали значимым при $p < 0,05$. Статистические исследования были выполнены с помощью программного обеспечения StatGraphics 9.1 для Windows.

Результаты

Медианные значения SNOT-22 составили в данной выборке 22,0 [17,0; 27,0] баллов. Медианный

уровень содержания в сыворотке ИЛ-6 составил 0,65 [0,0; 8,3] пг/мл, при этом у 6 детей содержание в сыворотке данного цитокина превышало верхний предел референсных значений данного показателя и было выше 7 пг/мл. Была выявлена положительная взаимосвязь сывороточного содержания ИЛ-6 и выраженности синоназальных симптомов по SNOT-22, которая составила $R = 0,30$, но она не имела статистической значимости, $p = 0,2$.

Эндоназальная температура у обследованных пациентов имела четкую тенденцию к увеличению по мере усиления выраженности синоназальных симптомов. Между данными показателями была установлена положительная корреляционная взаимосвязь, составившая $R = 0,51$ при $p = 0,051$.

Заключение

По результатам выполненной бесконтактной термометрии эндоназальная температура у пациентов с БА и АР имеет прямую взаимосвязь с выраженностью синоназальных симптомов, оцененных с использованием шкалы SNOT-22. Это, возможно, свидетельствует о вовлечении в патогенез синоназальной патологии у пациентов с БА помимо Th2-зависимых механизмов проинфламаторных цитокинов, включая ИЛ-6. Его содержание в сыворотке крови продемонстрировало прямую взаимосвязь с выраженностью синоназальных симптомов, но полученные результаты не имели статистической значимости.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gentile DA, Yokitis J, Angelini BL, Doyle WJ, Skoner DP. Effect of intranasal challenge with interleukin-6 on upper airway symptomatology and physiology in allergic and nonallergic patients. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2001; 86 (5): 531–536. Epub 2001/05/31. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62901-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62901-8).
2. Ciprandi G, Silvestri M, Pistorio A, Tosca MA, Cirillo I. Clustering analysis in outpatients with allergic rhinitis in clinical practice. *Allergy*. 2019; 74 (3): 607–610. Epub 2018/10/27. <https://doi.org/10.1111/all.13645>.
3. Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, Tojima I, Shimizu T. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells. *American journal of rhinology & allergy*. 2016; 30 (3): 167–172. Epub 2016/05/25. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4300>.
4. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *Journal of Korean medical science*. 2000; 15 (3): 255–259. Epub 2000/07/15. <https://doi.org/10.3346/jkms.2000.15.3.255>.
5. Krasilnikova SV, Tush EV, Babaev SY, Khaletskaya AI, Popov KS, Novozhilov AA, Abubakirov TE, Eliseeva TI, Ignatov SK, Shakhov AV, Kubysheva NI, Solovyev VD. Endonasal Infrared Thermometry for the Diagnosis of Allergic Inflammation of the Nasal Mucosa in Patients with Bronchial Asthma. *Sovremennyye tehnologii v medicine*. 2017; 9 (4): 201–208. <http://dx.doi.org/10.17691/stm2017.9.4.25>.

Аллергические реакции на йод при проведении компьютерной томографии с контрастированием

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-50-52>О. Л. Перкова¹, Т. А. Епишина¹, Е. В. Стежкина²¹ «Клиника-Сити», г. Рязань, Россия² ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

Для цитирования: Перкова ОЛ, Епишина ТА, Стежкина ЕВ. Аллергические реакции на йод при проведении компьютерной томографии с контрастированием. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 50–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-50-52>

Allergic reactions to iodine during contrast-enhanced computed tomography

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-50-52>O. L. Perkova¹, T. A. Epishina¹, E. V. Stezhkina²¹ «Clinic-City», Ryazan, Russia² Ryazan State Medical University, 9, Vysokovoltnaya st., 390026, Ryazan, Russia

For citation: Perkova OL, Epishina TA, Stezhkina EV. Allergic reactions to iodine during contrast-enhanced computed tomography. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 50–52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-50-52>

Целью представления данного клинического случая является решение вопроса о проведении компьютерной томографии с контрастированием пациентам с аллергией на йод [1–7].

В филиалах «Клиника-Сити» мы проводим диагностику:

— в области головы и шеи: опухоли, стенозирующие атеросклерозы, аневризмы и мальформации;

— в области грудной клетки: опухоли, ТЭЛА, аневризмы и коарктации аорты, перед проведением РЧА легочные вены;

— в брюшной полости: опухоли, воспалительные процессы (инфильтраты и абсцессы), мезентеральный тромбоз, аневризмы;

— в забрюшинном пространстве: опухоли, гидронефроз, атеросклероз сосудов почек, лимфаденопатии, воспалительные процессы.

Нами разработан алгоритм безопасности, целью которого является снижение и минимизация осложнений при проведении компьютерной томографии с контрастированием.

Алгоритм безопасности

Часть 1. Жесткий отбор и правила подготовки пациентов к исследованию с внутривенным контрастированием:

- а) возраст от 4 до 80 лет;
- б) амбулаторные пациенты;
- в) отсутствие противопоказаний для контрастирования;
- г) полный сбор анамнеза и консультация по ограничению времени приема пищи и достаточной гидратации.

Часть 2. Проверка лабораторных показателей креатинина крови, в идеале — скорость клубочковой фильтрации или возможность ее рассчитать.

Часть 3. Дополнительный контроль пациентов с сахарным диабетом, принимающих метформин.

Необходимо отменить данный препарат за 48 часов исследования и возобновить его прием через 48 часов после проведения исследования.

При ухудшении состояния — мониторинг лабораторных показателей для выявления лактатацидоза.

Часть 4. Контроль гидратации:

— при нормальной СКФ прием воды для взрослого до 300–400 мл за 2 часа до исследования и в течение 2 часов после исследования. В течение суток после исследования — до 1,5–2 л жидкости.

— для пациентов с умеренным снижением функции почек (СКФ = 41–59) (или «гипергидратация»): прием воды per os — до 1 л/ч в течение

ние 2–3 часов, в/в инфузия физиологического раствора — 3 мл/кг/ч — за 1 час до исследования и 1 мл/кг/ч в течение 5–6 часов после исследования с внутривенным контрастированием.

При исследовании у детей все решается в индивидуальном порядке.

Часть 5. Необходим также контроль дозировок.

Мы работаем с низкоосмолярными РКП: йопромид, йогексол, йоверсол, редко йопамидол, йотролан, йомерон, которые не диссоциируются в крови, легче переносятся пациентами и значительно реже вызывают побочные реакции.

Примеры дозировки препарата для применения при КТ (из инструкции к контрастному препарату):

— взрослые: доза 140 мг йода/мл — объем 100–400 мл; доза 200 мг йода/мл — объем 100–300 мл; доза 240 мг йода/мл — объем 100–250 мл; доза 300 мг йода — объем 100–150 мл. Общее количество йода обычно составляет 60 г.

— дети: доза 240 мг йода/мл — объем 2–3 мл/кг массы тела до 40 мл. В отдельных случаях возможно введение до 100 мл.

Часть 6. Контроль состояния пациентов до, во время, сразу после исследования и через 30–40 минут, контроль общего самочувствия, артериальное давление, прием жидкости.

Часть 7. Инструктаж с проверкой 1 раз в 2–3 месяца персонала по алгоритму безопасности проведения компьютерной томографии и оказанию помощи при острых побочных реакциях, связанных с контрастированием.

Побочные нежелательные реакции на контрастные препараты классифицируются следующим образом:

- острые и отсроченные (поздние),
- внепочечные (общие) и почечные (нефротоксичное действие КП),
- специфические виды нежелательных побочных реакций (нефрогенный системный фиброз, реакции, связанные с влиянием препаратов на свертываемость крови, функцию щитовидной железы, а также вызванные взаимодействием с лекарствами и некоторые другие).

Классификация острых побочных реакций на КП по степени тяжести:

— клинические проявления легких побочных реакций: тошнота, легкая рвота, кожная сыпь (крапивница), кожный зуд, эритема, беспокойство, вазо-вагальные реакции, проходящие самостоятельно;

— клинические проявления умеренных по степени тяжести побочных реакций: тяжелая рвота, выраженная кожная сыпь (крапивница), бронхоспазм, отек лица/гортани, вагусные сосудистые реакции;

— клинические проявления тяжелых побочных реакций: судороги, гипотензивный шок, коллапс, остановка дыхания, остановка сердечной деятельности, аритмии.

Описание клинического случая. Пациентка 17 лет, направлена онкологом в наш центр для проведения КТ с контрастированием брюшной полости в целях диагностического поиска злокачественного образования.

Из анамнеза: из благополучной семьи, росла и развивалась нормально, прививки по возрасту, аллергические реакции на медикаменты, продукты питания отрицает. С 4 лет до школы посещала частный детский сад, болела 1–2 раза в эпидсезон ОРЗ. В школьные годы активно занималась плаванием, практически не болела.

В 15 лет перенесла ветряную оспу, тяжелое течение. Лечилась в течение 3 недель в инфекционном отделении стационара. Осложнение — ветряночные кисты яичников. Проведено оперативное лечение — частичная резекция обоих яичников с наложением скоб.

При гистологическом исследовании тканей яичников обнаружены атипичные клетки. Направлена к детскому онкологу. Проведена тщательная лабораторная диагностика. В пределах нормы. Направлена на инвазивные исследования.

При осмотре все в норме. Жалоб не предъявляет. Креатинин, СКФ в норме.

После проведенного исследования (внутривенно введено 100 мл контраста Омнипак 300) через 60 секунд состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, жалоб нет. Через 360 секунд отмечается яркая сыпь в области спины, шеи, лба, груди. Жалобы на незначительный зуд кожных покровов. Невыраженная тахикардия до 84 ударов в минуту, АД 115/75, SaO₂ 98%, температура тела 37,6. Проведено следующее:

- внутривенное введение антидота Тиосульфата натрия (300 мг в мл) — 10 мл;
- внутривенно капельно 400 мл физиологического раствора натрия;
- внутривенно введение антигистаминного препарата;

- per os 500 мл воды;
- мониторинг.

Через 3 минуты — сыпь менее выражена, новых высыпаний нет, состояние пациентки удовлетворительное, жалоб нет. Через 30 минут зуд прошел, сыпь бледная. Через 2 часа — практически чистые кожные покровы, зуда нет. Гемодинамика в норме, SaO_2 97 %, температура 36,8, объем диуреза за время наблюдения около 2 литров, моча светлая.

При исследовании диагностирована злокачественная опухоль правой почки. В дальнейшем

удалена. Через 6 месяцев после оперативного решения пациентки вновь назначают КТ брюшной полости с контрастированием для контроля возможных метастазов.

Однако мы не можем провести данное исследование, поскольку при первом у пациентки была явная аллергическая реакция на йод. И в этой связи, по нашему мнению, возможным вариантом является проведение данного исследования в условиях стационара с подготовкой антигистаминными препаратами и превентивным введением антидота Тиосульфата натрия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баранов АА, Балаболкин ИИ. Детская аллергология. Руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 154–172. [Baranov AA, Balabolkin II. Detskaya allergologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. M. : GEOTAR-Media, 2006. S. 154–172. (in Russ.)]
2. Кармазановский ГГ, Шимановский НЛ. Контрастные средства для лучевой диагностики. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 559 с. [Karmazanovskij GG, SHimanovskij NL. Kontrastnye sredstva dlya luchevoj diagnostiki. M. : GEOTAR-Media, 2013. 559 s. (in Russ.)]
3. Компьютерная томография в неотложной медицине. Под ред. С. Мирсадре, К. Мэнкад, Э. Чалмерс. М.: Бином, 2018. 220 с. [Komp'yuternaya tomografiya v neotlozhnoj medicine. Pod red. S. Mirsadre, K. Menkad, E. CHalmers. M.: Binom, 2018. 220 s. (in Russ.)]
4. Синицын ВЕ, Тюрин ИЕ. Методические рекомендации по безопасному и эффективному использованию контрастных веществ в лучевой диагностике: Российское общество рентгенологов и радиологов — проект, 3-я версия. М., 2016. [Sinicyn VE, Tyurin IE. Metodicheskie rekomendacii po bezopasnomu i effektivnomu ispol'zovaniyu kontrastnyh veshchestv v luchevoj diagnostike: Rossijskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov — projekt, 3-ya versiya. M., 2016. (in Russ.)]
5. Особенности применения контрастных препаратов в лучевой диагностике. Методические рекомендации № 42. Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. Радиология Москвы, 2018. [Osobennosti primeneniya kontrastnyh preparatov v luchevoj diagnostike. Metodicheskie rekomendacii № 42. Luchshie praktiki luchevoj i instrumental'noj diagnostiki. Radiologiya Moskvy, 2018. (in Russ.)]
6. Ринкк ПА, Синицын ВЕ. Контрастные средства для компьютерной и магнитной резонансной томографии. Основные принципы. Вестник рентгенологии и радиологии. 1995; 6: 52–59. [Rinkk PA, Sinicyn VE. Kontrastnye sredstva dlya komp'yuternoj i magnitnoj rezonansnoj tomografii. Osnovnye principy. Vestnik rentgenologii i radiologii. 1995; 6: 52–59. (in Russ.)]
7. ACR Manual on Contrast Media. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Version 10.3. 2017.

Реабилитация детей с бронхиальной астмой в условиях дневного стационара городской детской поликлиники

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-53-54>**Е. В. Стежкина^{1,2}, Н. Э. Туккаева¹, Н. М. Шарапина², А. В. Дмитриев¹, Е. А. Газетова², Ю. В. Алёнина²**¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская детская поликлиника № 7», г. Рязань, ул. Новосёлов, Россия

Для цитирования: Стежкина ЕВ, Туккаева НЭ, Шарапина НМ, Дмитриев АВ, Газетова ЕА, Алёнина ЮВ. Реабилитация детей с бронхиальной астмой в условиях дневного стационара городской детской поликлиники. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 53–54. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-53-54>

Evaluation of the effectiveness of rehabilitation in children with bronchial asthma in day hospital in outpatient clinic

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-53-54>**E. V. Stezhkina^{1,2}, N. E. Tukkaeva¹, N. M. Sharapina², A. V. Dmitriev¹, E. A. Gazetova², Yu. V. Alenina²**¹ Ryazan State Medical University, 9, Vysokovoltnaya str., 390026, Ryazan, Russia² Ryazan pediatrician outpatient clinic № 7, Ryazan, Russia

For citation: Evaluation of the effectiveness of rehabilitation in children with bronchial asthma in day hospital in outpatient clinic. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 53–54. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-53-54>

Актуальность. Патология дыхательной системы — ведущая среди заболеваний органов и систем детей и подростков. Отмечается тенденция к росту числа случаев хронической респираторной патологии и усилению тяжести их течения, что коррелирует со статистикой по Центральному Федеральному округу РФ, Рязанской области, и данными ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 7» г. Рязани [1–8].

Цель. Оценить роль реабилитационных мероприятий у детей с бронхиальной астмой в условиях дневного стационара городской поликлиники (ДС) и разработать критерии их эффективности у детей с бронхиальной астмой (БА).

Задачи:

1. Оценить клинико-функциональную характеристику пациентов с БА.
2. Проследить динамику течения в совокупности с субъективным мнением при прохождении реабилитации в ДС и в отсутствие такого.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование амбулаторных карт детей с БА. Диагноз верифицирован в соответствии с GINA 2020, опросником по контролю симптомов астмы (тест ACQ). Разработаны и внедрены анкет-

ты по оценке эффективности реабилитационных мероприятий у детей с БА, утвержденные администрацией поликлиники. В исследование включена когорта детей с БА обоих полов в возрасте от 3 до 18 лет. В структуре пациентов преобладают мальчики-подростки. Ведущая коморбидная патология — аллергический ринит (91 %). При оценке структуры базисной терапии стоит отметить, что самой низкой популярностью пользуется комбинированная терапия бронхиальной астмы. Отсутствие адекватной терапии по требованию в 17,3 % является фактором риска формирования неконтролируемого течения БА.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования динамики показателей детей ДС за 3 года выявлено снижение тяжелых форм астмы до 0 %, рост числа легких форм до 41,4 %. В течение 3 лет уровень контроля приблизился к 97 %, неконтролируемые формы не регистрировались. При сравнении степеней тяжести отмечено преобладание тяжелых форм БА у не посещающих ДС детей. За 2020 год 7 % детей, которым был проведен комплекс реабилитации, требовалась неотложная помощь, у не посещающих ДС показатель достигает 27 %. За счет регулярного

посещения врача ДС происходит поддержание цикла ведения БА, улучшение контроля заболевания. На основе опросников по оценке работы ДС в рамках реабилитации БА удалось выявить: уменьшение дней пропуска детских учреждений на 69 %, уменьшение дней в больнице на 83 %, уменьшение ОРВИ на 76 %, улучшение качества жизни на 97 %.

Выводы. Таким образом, реабилитация в условиях дневного стационара: повышает компла-

ентность пациентов к лечению, упрощает контроль симптомов и факторов риска, способствует профилактике неотложных состояний, улучшает качество жизни пациента, формирует цикл БА. В результате исследования выявлены критерии эффективности реабилитации детей с БА: достижение контроля заболевания, снижение числа обострений, снижение степени тяжести, снижение потребности в неотложной терапии, улучшение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. «Здравоохранение в России». Статистический сборник, 2019. С. 66–67. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. «Zdravooхранenie v Rossii». Statisticheskij sbornik, 2019. S. 66–67. (in Russ.)]
2. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Рязанской области. [Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Ryazanskoj oblasti. (in Russ.)] (Electronic resource.) URL: <http://ryazan.old.gks.ru> [access date: 01.02.2021]
3. Карайланов МГ, Русев ИТ, Степушкина ГА, Прокин ИГ. Стационарозамещающие технологии при оказании первичной медико-санитарной помощи. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. 2019; 5 (3): 45–46. [Karajlanov MG, Rusev IT, Stepushkina GA, Prokin IG. Stacionarozameshchayushchie tekhnologii pri okazanii pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi. ORG-ZDRAV: novosti, mneniya, obucheniya. 2019; 5 (3): 45–46. (in Russ.)]
4. Мерекина МД. Анализ развития стационарозамещающих технологий в России. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019: 336–345. [Merekina MD. Analiz razvitiya stacionarozameshchayushchih tekhnologii v Rossii. Sovremennye problemy zdravooхранeniya i medicinskoj statistiki. 2019: 336–345. (in Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10070>
5. Лян НА, Хан МА, Вахова ЕЛ, Микитченко НА, Калиновская ИИ, Ковальчук ЛВ. Санаторный этап медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017; 4 (51): 28–36. [Lyan NA, Han MA, Vahova EL, Mikitchenko NA, Kalinovskaya II, Koval'chuk LV Sanatornyj etap medicinskoj rehabilitacii detej s bronhial'noj astmoj. Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2017; 4 (51): 28–36. (in Russ.)].
6. Lang JE. The impact of exercise on asthma. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2019; 19 (2): 118. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000510>
7. Denton E. Asthma in Children and Adults — What Are the Differences and What Can They Tell us About Asthma? Michelle Trivedi; Front Pediatr. 2019; 7: 256.
8. Трибунцева ЛВ, Будневский АВ, Иванчук ЮС, Шкатова ЯС и др. Коморбидная патология у пациентов с бронхиальной астмой: обзор литературы. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021; 9 (1): 136–145. [Tribunceva LV, Budnevskij AV, Ivanchuk YUS, SHkatova YAS i dr. Komorbidnaya patologiya u pacientov s bronhial'noj astmoj: obzor literatury. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium). 2021; 9 (1): 136–145. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.23888/HMJ202191136-146>

Первичный иммунодефицит в практике врача педиатра — долгий диагноз в педиатрии?

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-55-56>**Е. В. Стежкина^{1,2}, А. И. Агапова¹, И. Е. Рыбакова²**¹ ФГБУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9, Россия² ГБУ Рязанской области «Городская детская поликлиника № 2», г. Рязань, Россия**Для цитирования:** Стежкина ЕВ, Агапова АИ, Рыбакова ИЕ. Первичный иммунодефицит в практике врача педиатра — долгий диагноз в педиатрии? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 55–56. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-55-56>

Primary immunodeficiency in the practice of a pediatric doctor — a long diagnosis in pediatric?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-55-56>**E. V. Stezhkina^{1,2}, A. I. Agapova¹, I. E. Rybakova²**¹ Ryazan State Medical University, 9, Vysokovoltnaya st., 390026, Ryazan, Russia² Ryazan pediatrician outpatient clinic № 2, Russia**For citation:** Stezhkina EV, Agapova AI, Rybakova IE. Primary immunodeficiency in the practice of a pediatric doctor — a long diagnosis in pediatric? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 55–56. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-55-56>

Группа первичных иммунодефицитных состояний объединяет заболевания с разнообразной клинической картиной, в патогенезе которых лежат повреждения различных звеньев иммунной системы, обусловленные дефектами в более чем 350 генах человека [1]. Частота рождения детей с данной патологией в мире 1:40 000 — 1:100 000, в России с 2008 г. по 2019 г.: 1:310 000 [2]. К группе комбинированных иммунодефицитов относится синдром атаксии телеангиэктазии, распространенность которого во всем мире составляет от 1:40 000 до 1:100 000 живорождений [3]. Атаксия телеангиэктазия — заболевание, которое характеризуется прогрессирующей дегенерацией мозжечка, телеангиоэктазией, иммунодефицитом, рецидивирующими синопульмональными инфекциями, радиационной чувствительностью, преждевременным старением, предрасположенностью к лимфоидному раку, задержкой физического и полового развития [3].

В основе патогенеза лежит дефектный ген, который картируется в области хромосомы 11q22.3 и обозначается как АТ-мутантный ген (АТМ). Продукт гена АТМ экспрессируется во всех тканях организма. АТМ участвует в обнару-

жении повреждений ДНК и играет важную роль в развитии клеточного цикла [4].

Анамнез жизни. Девочка родилась с внутриутробной асфиксией плода, АРГАР — 6/8 баллов. После рождения наблюдалась в областной больнице с диагнозом: последствия раннего поражения ЦНС.

Анамнез заболевания. При плановом осмотре невролог в детской поликлинике обратил внимание, что девочка в возрасте 1 года 2 месяцев имеет шаткую походку. В 2 года ребенок начал говорить отдельными словами и простыми фразами. В этот период отмечается появление телеангиоэктазий на конъюнктиве. С трех лет ребенок часто болеет рецидивирующими респираторными заболеваниями по 7–8 раз в год, лечилась в разных учреждениях, разными терапевтическими подходами.

В возрасте 6 лет была перенесена двусторонняя пневмония, при которой получала антибактериальную терапию с эффектом. В 7 лет проводилось исследование: альфа-фетопроtein — 251 МЕ/мл (N=0–0,58), IgG — 4,2, IgM — норма и IgA — норма. Была отправлена к иммунологу на консультацию в НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ, где был поставлен предварительный диагноз: первичный иммунодефицит (синдром Луи-Бар). С целью под-

тверждения диагноза, обследования и тактики лечения пациент был направлен в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, где подтвердили диагноз и назначили заместительную терапию ВВИГ в дозе 10,0 г один раз в месяц по жизненным показаниям.

Диагноз атаксии телеангиэктазии подтверждается на основании характерной клинической картины и лабораторных изменений в виде уменьшения в два сигмальных отклонения от нормы иммуноглобулина А и увеличения альфа-фетопротеина в два раза [5]. На данный момент проводят обязательное генетическое исследование на мутации в генах, которые обуславливают дефект в иммунной системе. С нарастанием неврологических жалоб с возрастом ребенку было проведено МРТ-исследование головного мозга, на котором были выявлены выраженные атрофические изменения мозжечка.

В настоящей момент преобладают жалобы неврологического характера, а именно на пошатывание при ходьбе, неловкую походку, нарушение тонкой моторики, задержку в речевом развитии, повышенную утомляемость, эмоциональную неустойчивость, слюнотечение, головную боль.

При осмотре обращает внимание дефицит массы тела в 2 сигмы. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, на спине, на нижних и верхних конеч-

ностях участки витилиго и пятна по типу «кофе с молоком». Телеангиэктазии на конъюнктиве.

Окончательный диагноз: первичный иммунодефицит — синдром Луи-Бар (атаксия телеангиэктазия) (код по МКБ-10: G11.3). Гиперкинетический синдром. Сопутствующий: мигренеподобная головная боль, венозная дисгемия.

Ежегодно происходит плановая госпитализация в РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, для обследования и коррекции лечения (ОАК, БХ крови, гуморальный иммунитет, ПЦР вирусология, онкомаркеры, иммунофенотипирование крови, ОАМ, ЭКГ с ортопробой, УЗИ брюшной полости, УЗИ л/у). Ежемесячно плановая госпитализация в дневной стационар НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ для получения ВВИГ (Привиджен 10%) в дозировке 100,0 мл (10 мг). В поликлиническом звене наблюдается у узких специалистов.

Заключение

Первичный иммунодефицит (ПИД) далеко не всегда дебютирует с рецидивирующими инфекциями.

Ранняя диагностика ПИД и заместительная терапия ВВИГ позволяют протектировать тяжелые осложнения и прогрессирование заболевания.

Оптимальной маршрутизацией является неонатальный скрининг ПИД.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Щербина АЮ. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 3 (1): 52–58. [SHCHerbina AYU. Maski pervichnyh immunodeficitnyh sostoyanij: problemy diagnostiki i terapii. Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii. 2016; 3 (1): 52–58. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58>
2. Мухина АА, Кузьменко НБ, Родина ЮА и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. Педиатрия. 2020; 99 (2): 16–32. [Muhina AA, Kuz'menko NB, Rodina YuA i dr. Epidemiologiya pervichnyh immunodeficitov v Rossijskoj Federacii. Pediatriya. 2020; 99 (2): 16–32. (in Russ.)]
3. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif M, McGrath-Morrow S, Crawford T, Lederman H. Ataxia telangiectasia: a review. Orphanet J Rare Dis. 2016; Nov 25; 11 (1): 159.
4. Puneet Opal, MD, PhD & Francisco A Bonilla, MD, PhD Feb 2018. [Electronic resource] <https://sniv3r2.github.io/d/topic.htm?path=ataxia-telangiectasia#H1> [Дата обращения: 21.11.2021 г.]
5. Европейское общество иммунодефицитов. Диагностические критерии для ПИД: Атаксия телеангиэктазия. [Evropejskoe obshestvo immunodeficitov. Diagnosticheskie kriterii dlya PID: Ataksiya teleangiektaziya. (in Russ.)] <https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q1>. [Дата обращения: 15.11.2021 г.]

Взаимосвязь спирографических и гематологических показателей у детей с бронхиальной астмой

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>

Е. В. Туш¹, Д. В. Азарнов², С. А. Педченко², М. В. Богородицкая², Т. Е. Потёмина¹, Т. И. Елисеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Россия

² ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 г. Нижнего Новгорода», г. Нижний Новгород, Россия

Для цитирования: Туш ЕВ, Азарнов ДВ, Педченко СА, Богородицкая МВ, Потёмина ТЕ, Елисеева ТИ. Взаимосвязь спирографических и гематологических показателей у детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>

The relationship of spirographic and hematological parameters in children with bronchial asthma

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>

E. V. Tush¹, D. V. Azarnov², S. A. Pedchenko², M. V. Bogoroditskaya², T. E. Potemina¹, T. I. Eliseeva¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Children's City Clinical Hospital № 1, Nizhny Novgorod, Russia

For citation: Tush EV, Azarnov DV, Pedchenko SA, Bogoroditskaya MV, Potemina TE, Eliseeva TI. The relationship of spirographic and hematological parameters in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>

Введение

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание с разными фенотипами, эндотипами и реакциями на лечение. В литературе имеются данные об активации эритроидного ростка кроветворения и изменении эритроцитарных индексов при БА вследствие гипоксии и о более высоком уровне гемоглобина у детей с неконтролируемой астмой [1]. Однако в работе Nasreen S. et al., напротив, показана большая частота анемического синдрома у взрослых с бронхиальной астмой [2], а в работах Дудник В. М. с соавт. указывается на более частый дефицит железа и микроцитоз у детей с неконтролируемым течением БА [3]. Данные о взаимосвязи показателей красной крови и функции внешнего дыхания в разных возрастно-половых группах в доступной нам литературе оказались практически не освещены.

Цель исследования: изучить взаимосвязь спирографических показателей и показателей красной крови у детей с БА.

Дизайн исследования

Пилотное проспективное кросс-секционное исследование

Участники

На базе ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» г. Нижнего Новгорода в 2020–2021 гг. обследовано 25 детей в возрасте от 8 до 17 лет: 72 % (18) мальчиков и 28 % (7) девочек с диагнозом БА. Пациенты поступили в стационар на плановое лечение и обследование в 2020–2021 гг. Все дети получали клиническо-лабораторное исследование согласно стандартам.

Критерием включения в исследование был диагноз БА, установленный в соответствии с действующими международными согласительными документами (GINA, 2018–2020). Критериями исключения было наличие острых инфекционных заболеваний [4]. Лечение БА проводилось в соответствии с существующими согласительными документами (GINA, 2018–2020).

В соответствии с результатами общего анализа крови исследованы показатели красного ростка: количество эритроцитов, уровень гематокрита, средний объем эритроцита MCV (fL), среднее значение гемоглобина в эритроците MCH (pg), средняя концентрация клеточного гемоглобина MCHC (г/л), точность повторения ширины рас-

пределения эритроцитов RDW_CW (%), ширина распределения эритроцитов RDW_SD (fL).

Спирометрические исследования проводились с помощью спирометра MasterScreen (Jaeger, Германия). Оценивались ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких), ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1 секунду), ОФВ₁/ФЖЕЛ, МEF₂₅ (максимальная объемная скорость потока выдоха в точке 25 % объемного цикла потока), FEF₂₅₋₇₅ (средняя объемная скорость потока в диапазоне от 25 % до 75 % петли поток-объем). Данные регистрировались как в абсолютных значениях показателей, так и в относительных единицах (% дв) с учетом пола, возраста и антропометрических показателей пациента.

Кроме того, был определен «дисанапсис дыхательных путей» в соответствии с рекомендациями, предложенными в работах Forno E. и соавт. [5].

Этические соображения

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013 г.) и одобрено Комитетом по этике Приволжского исследовательского медицинского университета. Было получено информированное согласие родителей и пациентов, также использовались только обезличенные данные пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием Statgraphics Centurion v. 16. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — первый и третий квартили. Мы рассчитали стандартизированную асимметрию и эксцесс, чтобы проверить образцы на нормальность. Большинство рассчитанных значений находились за пределами диапазона от -2 до +2, поэтому большинство рассмотренных количественных выборок отличались от нормального распределения и нуждались в непараметрических статистических тестах. Различия между двумя группами опреде-

лялись с помощью W-критерия Вилкоксона для сравнения медиан двух выборок.

Результаты исследований

Пациенты были распределены на 2 группы: с наличием и отсутствием дисанапсиса. Пациенты этих групп не различались ни по возрасту, 13,0 [12,0; 14,0] лет и 11,6 [9,5; 16,0] лет соответственно, $p = 0,28$, ни по антропометрическим показателям (вес, рост, индекс массы тела, все $p > 0,05$).

У детей данных групп были сопоставимы содержание эритроцитов ($p = 0,28$) и уровень гематокрита ($p = 0,26$). Однако в группе детей с дисанапсисом отмечалось статистически значимо более высокий уровень концентрации гемоглобина (148 [138,5; 163] г/л) по сравнению с детьми без дисанапсиса — 134,5 [131,5; 138,5] г/л, $p = 0,012$. Различий в значениях эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW_SW (%), RDW_SD (fL)) в этом исследовании нами не получено. Учитывая, что показатель MCV был практически идентичен в обеих группах, более высокий уровень гемоглобина в группе детей с дисанапсисом, вероятно, не связан с уровнем обеспеченности организма железом. Тем не менее данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Возможно, повышение уровня гемоглобина является проявлением компенсаторной реакции в ответ на относительно меньший диаметр верхних дыхательных путей у пациентов с дисанапсисом, что влечет за собой повышение концентрации кислорода в крови для адекватной оксигенации тканей организма.

Выводы

У детей со спирографическими признаками дисанапсиса дыхательных путей отмечается статистически значимо более высокий уровень гемоглобина, не сопровождающийся сопутствующим эритроцитозом и изменением эритроцитарных индексов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zhou J, Li W, Wen X, Zeng D, Lin J, Chen S, Zang N, Deng Y, Xie X, Ren L, Liu E. Establishing a patient registry study database of dust mite allergic asthma in children: design, methodology and preliminary exploration. *Annals of translational medicine*. 2021; 9 (12): 993. Epub 2021/07/20. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2566>.
2. Nasreen S, Nessa A, Islam MF, Husain MF, Khatun N, Wahed F, Zannat MR, Tajkia T. Relationship of Hemoglobin Concentration in Adult Asthmatic Patients. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2016; 25 (4): 601–606. Epub 2016/12/13.
3. Дудник ВМ, Жмурчук ВМ, Хромых КВ. Обмен железа у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от наличия или отсутствия контроля над заболеванием. *Modern Pediatrics Ukraine*. 2019; 7 (103): 29–32. [Dudnik VM, ZHMurchuk VM, Hromykh KV. Obmen zheleza u detej, bol'nyh bronhial'noj astmoj, v zavisimosti ot nalichiya ili otsutstvija kontrolya nad zabolevaniem. *Modern Pediatrics Ukraine*. 2019; 7 (103): 29–32. (in Russ.)] <https://doi.org/10.15574/SP.2019.103.29>

4. Овсянников ДЮ, Кузьменко ЛГ, Назарова ТИ, Халед М, Фролов ПА, Нгуен БВ, Илларионова ТЮ, Семятов СМ, Елисеева ТИ. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. Педиатрия им. ГН Сперанского. 2019; 98 (1): 186–192. [Ovsyannikov DYU, Kuz'menko LG, Nazarova TI, Haled M, Frolov PA, Nguen BV, Illarionova TYU, Semyatov SM, Eliseeva TI. Klinicheskie i laboratornye markery bakterial'noj infekcii u detej raznogo vozrasta. Pediatriya im. GN Speranskogo. 2019; 98 (1): 186–192. (in Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-186-192>
5. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedon JC. Overweight, Obesity, and Lung Function in Children and Adults — A Meta-analysis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2018; 6 (2): 570–581 e10. Epub 2017/10/03. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.07.010>.

Клинический случай первичного комбинированного иммунодефицита. Хронический кожно-слизистый кандидоз у девочки 5 лет

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-60-62>**В. В. Шамраева, Г. В. Григоренко, Н. В. Фурсова***ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, 675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия**ГАОУ АО «Амурская областная детская клиническая больница», г. Благовещенск, Россия*

Для цитирования: Шамраева ВВ, Григоренко ГВ, Фурсова НВ. Клинический случай первичного комбинированного иммунодефицита. Хронический кожно-слизистый кандидоз у девочки 5 лет. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 60–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-60-62>

Clinical case of primary combined immunodeficiency. Chronic mucocutaneous candidiasis in a 5-year-old girl

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-60-62>**V. V. Shamraeva, G. V. Grigorenko, N. V. Fursova***FSBEI HE Amur SMA Russian Ministry of Health, 95, Gorkogo St., Blagoveshchensk, 675006, Amur region, Russia**SAHCI AR Amur Regional Children's Clinical Hospital, Blagoveshchensk, Russia*

For citation: Shamraeva VV, Grigorenko GV, Fursova NV. Clinical case of primary combined immunodeficiency. Chronic mucocutaneous candidiasis in a 5-year-old girl. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 60–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-60-62>

Первичные иммунодефицитные состояния всегда представляют сложности для своевременной их диагностики, особенно в первичном звене здравоохранения. 10 признаков, позволяющих заподозрить первичный иммунодефицит (ПИД) выделены Медицинским консультативным советом фонда Jeffrey Modell (JMF, США) и адаптированы к применению в Российской Федерации с 2011 года. Это: 4 и более отита в год; 2 и более тяжелых обострения синусита в год; антибиотикотерапия в течение 2 и более месяцев с недостаточным эффектом; 2 и более пневмонии в год; отставание ребенка в росте и физическом развитии; повторяющиеся глубокие абсцессы кожи или внутренних органов; рецидивирующая молочница на слизистой оболочке рта и грибковое поражение кожи; необходимость применения антибиотиков внутривенно для достижения контроля инфекционного процесса; 2 и более эпизода тяжелой генерализованной инфекции, включая септицемию; наличие ПИД у членов семьи. Активная просветительская работа позволила увеличить число впервые выявленных случаев ПИД только за три года деятельности сети российских JMF-центров (2011–2013 гг.) в семь раз [1].

Хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек описан еще в 1960-х годах, и в 2006 г. заболевание было отнесено к редким (орфанным) «легко выявляемым иммунодефицитным синдромам» с невыясненной причиной, поскольку всегда сопровождался дефектами клеточно-опосредованных ответов. Развитие иммунологии способствовало расширению поиска причин болезни, в том числе и генетических. Обнаружены мутации гена, кодирующего образование разных доменов сигнального трансдуктора и активатора транскрипции STAT1, что проявляется дефектом IL17-продуцирующих Т-клеток и нарушением устойчивости к одному слабопатогенному микроорганизму — грибам рода *Candida*, в отличие от других ПИД, обычно проявляющихся чувствительностью ко многим микроорганизмам [2].

Хронический кожно-слизистый кандидоз наследуется аутосомно-доминантно. Однако эпигенетические факторы являются одной из причин феномена неполной пенетрантности дефекта при данном типе наследования, когда при наличии генетического дефекта фенотип заболевания не проявляется или проявляется не полностью [3].

Представленный случай интересен тем, что диагноз ПИД у девочки в возрасте до 3 лет не был заподозрен, несмотря на формулировку «легко выявляемый иммунодефицитный синдром», оба родителя ребенка не имеют выраженных отклонений в состоянии здоровья.

При первичном обращении в возрасте 3 лет 2 месяцев мама девочки предъявляла жалобы на периодически появляющиеся беловатые высыпания на щеках, губах и миндалинах, что сопровождалось их отечностью и гиперемией.

Из анамнеза заболевания известно, что с возраста 1 месяца беспокоили стойкие опрелости, которые купировались только при применении флуконазола. С 3 месяцев — проявления молочницы, которые трудно поддавались местному лечению, носили распространенный характер и требовали применения противогрибковых препаратов *per os*. В 5-месячном возрасте — кандидоз слизистой ротовой полости, рецидивирующее течение. С тех пор мама ребенка каждый раз при развитии ОРВИ, усилении проявлений пищевой аллергии (диагностированной в 7 месяцев) отмечала рецидивы фарингомикоза и использовала с положительным эффектом клотримазол (1 %-й раствор для полости рта), а также флюконазол внутрь. С 3 лет состояние ухудшилось: явления кандидоза распространились на заднюю стенку глотки, на слизистую оболочку губ, трижды возникали афтозные стоматиты, в случае отмены противогрибковой терапии высыпания появлялись вновь. Одновременно частое рецидивирование кожных высыпаний в виде папулезной сыпи на ягодицах, а с 2,5 лет появление высыпаний на коже ягодиц, ног, рук, шеи папулезного характера на гиперемизированном основании с незначительным количеством серозного содержимого в центре папулы, не группированные, без субъективных ощущений, подсыхающие на фоне обработки антисептиками. За прошедшее время неоднократно обращались к врачам аллергологам-иммунологам, назначалось обследование и симптоматическое лечение.

Особенности анамнеза жизни: от 1-й беременности, протекавшей на фоне ХФПН, ОРВИ, обострением ХГВИ 2 типа при сроке 4–7 недель. Маме на момент рождения ребенка 34 года. У матери в юности был плоский лишай, сейчас стойкая ремиссия. У отца ребенка — сухая себорея волосистой части головы и кожи лица, периодически пользуется противогрибковыми

наружными средствами с положительным эффектом.

Особенности, выявленные при осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажности, умеренно выраженный гипертрихоз на руках, спине, ногах; в области ягодиц и подколенных ямок в небольшом количестве папулезные элементы розового цвета. Отмечается редкий рост волос на голове (с рождения), брови и ресницы без патологии. Слизистые оболочки розовые, кайма губ сухая. При осмотре задняя стенка глотки покрыта густо бело-серым налетом, единичные элементы на слизистой полости рта. Небные миндалины гипертрофированы до 2-й степени с единичными островками бело-серого налета. Со стороны других органов и систем без видимой патологии.

Впервые ребенку был поставлен предварительный диагноз — иммунодефицитное состояние, комбинированное с компрометацией клеточного звена иммунитета и фагоцитоза (*примечание:* по данным иммунограммы); рецидивирующий фарингомикоз. В отделении гастроэнтерологии дополнительно проведена ФГДС, по результатам которой выявлен кандидозный эзофагит. Ребенок направлен в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». Проведено генетическое исследование, выявлена мутация в STAT1 c.863 > T, p.Thr288Ile в гетерозиготном состоянии. Поставлен диагноз — первичный иммунодефицит, комбинированный (мутация в гене STAT1 c.863 > T, p.Thr288Ile в гетерозиготном состоянии). Хронический кожно-слизистый кандидоз. Грибковый эзофагит. Аденоидит, реконвалесцент. Гипертрофия аденоидов 2–3-й степени. Гипертрофия небных миндалин. Хронический гастродуоденит.

Девочка на протяжении 1,5 лет в постоянном режиме с регулярным пересмотром и подбором дозы получает препарат интраконазол (из расчета 4 мг/кг/сут). Достигнут отчетливый положительный эффект при наблюдении в динамике. Продолжается прежнее лечение и курсы реабилитационной терапии.

Описанный случай подчеркивает необходимость большей осведомленности врачей-педиатров, аллергологов-иммунологов в данной проблеме для достижения наиболее благоприятного прогноза для пациентов, страдающих наследственными заболеваниями. Ведение таких пациентов подразумевает также обеспечение приверженности к данной пожизненной терапии всей семьи ребенка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Латышева ЕА. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMF-центры в России. Вопросы современной педиатрии. 2013; 6 (12): 73–77. [Latysheva EA. Pervichnye immunodeficiency: sostoyanie problemy na segodnyashnij den'. JMF-centry v Rossii. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013; 6 (12): 73–77. (in Russ.)]
2. Шабашова НВ. Мутации STAT1 гена как причины первичного иммунодефицита у больных хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2016; 1 (18): 6–11. [SHabashova NV. Mutacii STAT1 gena kak prichiny pervichnogo immunodeficita u bol'nyh hronicheskim kandidozom kozhi i slizistyh obolochek (obzor). Problemy medicinskoj mikologii. 2016; 1 (18): 6–11. (in Russ.)]
3. Кузьменко НБ, Варламова ТВ, Мерсиянова ИВ и др. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 1 (15): 10–16. [Kuz'menko NB, Varlamova TV, Mersiyanova IV i dr. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2016; 1 (15): 10–16. (in Russ.)]

Взаимосвязь показателей мочевой экскреции кальция и фосфатов и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-63-64>

А. Д. Юдина, С. В. Ваякина, Е. В. Туш, Т. И. Елисеева, А. Н. Обухова, Д. В. Баратынский, Н. Ю. Гераскина, А. В. Строганов, О. В. Халецкая

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», г. Нижний Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Россия

Для цитирования: Юдина АД, Ваякина СВ, Туш ЕВ, Елисеева ТИ, Обухова АН, Баратынский ДВ, Гераскина НЮ, Строганов АВ, Халецкая ОВ. Взаимосвязь показателей мочевой экскреции кальция и фосфатов и спирометрических параметров у детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 63–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-63-64>

Relationship of urinary excretion of calcium and phosphates and spirometric parameters in children with bronchial asthma

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-63-64>

A. D. Yudina, S. V. Vanyakina, E. V. Tush, T. I. Eliseeva, A. N. Obukhova, D. V. Baratynskiy, N. Yu. Geraskina, A. V. Stroganov, O. V. Khaletskaya

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia.

For citation: Yudina AD, Vanyakina SV, Tush EV, Eliseeva TI, Obukhova AN, Baratynskiy DV, Geraskina NYu, Stroganov AV, Khaletskaya OV. Relationship of urinary excretion of calcium and phosphates and spirometric parameters in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 3: 63–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-63-64>

Вступление

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание с разными фенотипами, эндотипами и реакциями на лечение. Лучшему пониманию детской астмы может способствовать выявление потенциальных диагностических биомаркеров для детализации патогенетических механизмов болезни и определения мишеней терапии [1]. В последние годы достижению этих целей способствует метаболомика, которая систематически анализирует глобальный сбор эндогенных низкомолекулярных метаболитов (аминокислот, липидов, углеводов, нуклеотидов и органических кислот) в биосубстратах [2]. В роли потенциальных мочевых биомаркеров БА можно рассматривать уровни кальция и фосфатов мочи, учитывая роль витамина «Д» в патогенезе астмы, а также нарушения фосфорно-кальциевого обмена, развивающиеся под действием терапии, в частности, стероидами [3].

Цель исследования — изучение взаимосвязи спирометрических параметров, отражающих бронхиальную проходимость, с экскрецией кальция и фосфатов у детей с бронхиальной астмой.

Дизайн исследования

Пилотное проспективное кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. Было обследовано 23 пациента с БА, находившихся на лечении в ДГКБ № 1 г. Нижнего Новгорода, в возрасте от 6 до 17 лет, из них 16 мальчиков (69,6%) и 7 девочек (30,4%). Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. Информированное согласие было получено от пациентов в возрасте от 15 до 17 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

У всех пациентов были оценены основные антропометрические показатели.

Сбор суточной мочи проводился по назначению лечащего врача в соответствии с ГОСТ Р 53079.4-2008, при этом оценивали суточный объем мочи.

Лабораторные методы исследования. Определение содержания кальция и фосфатов проводи-

ли с использованием стандартных биохимических лабораторных методов в образцах, полученных на основе 24-часовых сборов мочи.

Спирометрические исследования проводили с использованием спирометра MasterScreen Pneu-mo (Jaeger, Германия) в соответствии с международными рекомендациями. Оценивали ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅ петли поток-объем. Данные регистрировали как в абсолютных значениях показателей, так и в относительных единицах (% дв) с учетом пола, возраста и антропометрических показателей ребенка. Так же определяли наличие дисанатопсиса — диспропорционального роста дыхательных путей относительно паренхимы легких по критериям, предложенным Forno E. et al. [4], рассчитывали коэффициент дисанатопсиса [4].

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета Statgraphics Centurion v. 16.1.17. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, [Q1; Q3] — интерквартильный размах. Различия между двумя группами определяли с использованием W-критерия Вилкоксона — сравнение медиан двух выборок. 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 χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты. Среднее значение для возраста составило $11,09 \pm 4,43$ года, маль-

чики и девочки были сопоставимы по возрасту. Показатели нутритивного статуса пациентов не имели гендерных различий. Нами установлено, что наблюдается статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь концентрации фосфора в моче с индексом ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,46$, $p = 0,04$), а также с коэффициентом дисанатопсиса ($r = -0,46$, $p = 0,03$).

Статистически значимой взаимосвязи мочевой экскреции кальция и спирометрических параметров нами выявлено не было, отмечалась лишь отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией кальция в моче и индексом ОФВ₁/ФЖЕЛ, имевшая характер тенденции ($r = -0,37$, $p = 0,09$). Корреляции сывороточных уровней кальция и фосфатов с индексом ОФВ₁/ФЖЕЛ и коэффициентом дисанатопсиса в исследуемой группе выявлено не было.

Таким образом, при ухудшении бронхиальной проводимости уровень суточной экскреции фосфатов возрастает, что может отражать либо их повышенную мобилизацию из костной ткани ввиду развивающегося функционального дефицита витамина «Д», либо усиление резорбции костной ткани под действием стероидов, как эндогенных (индуцированный гипоксией стресс), так и экзогенных, используемых в терапии, либо усиление обмена фосфорсодержащих макроэргических молекул.

Закключение. У пациентов с БА по мере снижения индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ и уменьшения коэффициента дисанатопсиса наблюдается повышение концентрации фосфатов в моче, но не в сыновотке крови.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li S, Liu J, Zhou J, Wang Y, Jin F, Chen X, Yang J, Chen Z. Urinary Metabolomic Profiling Reveals Biological Pathways and Predictive Signatures Associated with Childhood Asthma. *Journal of asthma and allergy*. 2020; 13: 713–724. Epub 2020/12/31. <https://doi.org/10.2147/JAA.S281198>.
2. Wishart DS. Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiological reviews*. 2019; 99 (4): 1819–1875. Epub 2019/08/23. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2018>.
3. Papaioannou O, Karampitsakos T, Barbayianni I, Chrysikos S, Xylourgidis N, Tzilas V, Bouros D, Aidinis V, Tzouveleakis A. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases. *Frontiers in medicine*. 2017; 4: 246. Epub 2018/02/07. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00246>.
4. Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, Cloutier MM, Canino G, Weiss ST, Litonjua AA, Celedon JC. Obesity and Airway Dysanapsis in Children with and without Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017; 195 (3): 314–323. Epub 2016/08/24. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1039OC>.