

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **24** **ТОМ 20**
2024



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ № 2

Влияние дифференцированной иммуномодулирующей терапии на регресс дискордантности между сторожевой и незрелой субпопуляциями нейтрофильных гранулоцитов при вирусной и бактериальной инфекциях

8

Эффективность дифференцированной иммуномодулирующей терапии в устранении дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях

18

Значение молекулярной компонентной диагностики для назначения обоснованного этиологического лечения аллергических заболеваний

28



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

План научно-практических мероприятий РОДВК на 2024 год



ОСНОВАНО 9 АВГУСТА 1885 ГОДА

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «РОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ
И КОСМЕТОЛОГОВ»



ФГБУ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ
ЦЕНТР ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ
И КОСМЕТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА
РОССИИ

Утвержден решением 24 Конференции РОДВК 19 сентября 2023 года.

1 марта
Самара



XII Конференция дерматовенерологов и косметологов Самарской области

Организуется Самарским региональным отделением РОДВК

29 марта
Ульяновск



Конференция дерматовенерологов и косметологов Ульяновской области

Организуется Ульяновским региональным отделением РОДВК

5 апреля
Рязань



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Центрального федерального округа

Организуется Рязанским региональным отделением РОДВК

19 апреля
Грозный



VIII Конференция дерматовенерологов и косметологов Северо-Кавказского федерального округа

Организуется Чеченским региональным отделением РОДВК

23–24 мая
Волгоград



XI Конференция дерматовенерологов и косметологов Южного федерального округа

Организуется Волгоградским региональным отделением РОДВК

7 июня
Владивосток



III Конференция дерматовенерологов и косметологов Дальневосточного федерального округа

Организуется Приморским региональным отделением РОДВК

6 сентября
Астрахань



Конференция дерматовенерологов и косметологов Астраханской области

Организуется Астраханским региональным обществом РОДВК

17–20 сентября
Москва



XXIV Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

Организуется Российским обществом дерматовенерологов и косметологов

4 октября
Севастополь



X Конференция дерматовенерологов и косметологов Крыма

Организуется региональными отделениями РОДВК г. Севастополь и Республики Крым

17–18 октября
Новосибирск



XIV Конференция дерматовенерологов и косметологов Сибирского федерального округа

Организуется Новосибирским региональным отделением РОДВК

24–26 октября
Санкт-Петербург



XVIII «Санкт-Петербургские дерматологические чтения»

Организуется Санкт-Петербургским региональным отделением РОДВК

14–15 ноября
Казань



XIV Конференция дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа

Организуется региональным отделением РОДВК Республики Татарстан

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Продолжая серию статей, посвященных особенностям иммунопатогенеза тяжелых хронических воспалительных заболеваний, торпидных к традиционной терапии, хотелось бы вновь обратить ваше внимание на значимость различных звеньев иммунной системы в формировании полноценного противoinфекционного ответа.

В публикациях школы профессора И.В. Нестеровой рассматриваются многофакторные аспекты эффективного применения таргетной иммуномодулирующей терапии при вирусной и бактериальной инфекциях. Учитывая необходимость полноценного прогноза иммунного ответа у таких пациентов, полученные данные об особенностях взаимоотношений между разными субпопуляциями нейтрофильных гранулоцитов представляются особенно значимыми. Опубликованные результаты исследований являются основополагающими для разработки подходов к лечению болезней иммунной системы – вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с нетипично протекающими бактериальными и вирусными инфекциями, не поддающимися лечению в рамках стандартов лечения и клинических рекомендаций. Данная проблема будет активно обсуждаться на секциях по вторичным иммунодефицитам Евразийского международного форума «Адаптивная медицинская иммунология: реалии и перспективы» 2024 г.

Крайне важной также является публикация, посвященная использованию высокоточных методов молекулярной диагностики у пациентов с аллергическими заболеваниями. Неоспорима роль компонентной диагностики в верификации спектра сенсibilизации, что позволяет оптимизировать лечебные подходы. Однако любой диагностический метод требует корреляции с клинической картиной.

Таким образом, дорогие друзья, мы продолжаем погружаться в глубины патогенеза болезней иммунной системы, что дает нам неоспоримое преимущество в работе с современным пациентом – комплексная оценка всех аспектов патологии и своевременное принятие необходимых решений о коррекции плана терапии.



*Наталья Станиславовна
ТАТАУРЩИКОВА, д.м.н., заведующая
кафедрой клинической иммунологии,
аллергологии и адаптологии
Российского университета
дружбы народов, руководитель
Центра аллергологии и иммунологии
Института пластической хирургии
и косметологии*

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ СЪЕЗД ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ



17–20 сентября
2024 г.



Место проведения

г. Москва, Площадь Европы, д. 2
ОТЕЛЬ «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ»



Организаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов»
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Эффективная фармакотерапия. 2024.
Том 20. № 24.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2024.
Volume 20. Issue 24.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Natalya S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, VYe. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L. Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
N.S. TATAURSHCHIKOVA, I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, А. ВИТАЛЬЕВА, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHEHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, A. VITALYEVA, N. NIKASHIN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

И.В. НЕСТЕРОВА, С.В. КОВАЛЕВА, Г.А. ЧУДИЛОВА,
В.Н. ЧАПУРИНА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, Ю.В. ТЕТЕРИН
Эффекты таргетной иммуномодулирующей терапии
на дискордантное изменение взаимоотношений
между сторожевой и незрелой субпопуляциями
нейтрофильных гранулоцитов
при вирусной и бактериальной инфекциях 8

И.В. НЕСТЕРОВА, Г.А. ЧУДИЛОВА, С.В. КОВАЛЕВА,
Е.А. ЧИЧЕРЕВ, В.Н. ЧАПУРИНА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ,
Ю.В. ТЕТЕРИН
Инновационные подходы к проведению комплексной
иммунодиагностики и дифференцированной
иммуномодулирующей терапии дефектов
функционирования нейтрофильных гранулоцитов
при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей 18

Клиническая практика

С.Н. БУЙНОВА, В.М. ШИНКАРЕВА
Этиологическая диагностика аллергических заболеваний
на примере клинического случая 28

Contents

Clinical Studies

I.V. NESTEROVA, S.V. KOVALEVA, G.A. CHUDILOVA,
V.N. CHAPURINA, L.V. LOMTATIDZE, Yu.V. TETERIN
Effects of Targeted Immunomodulatory Therapy
on Discordant Changes in the Relationship
Between the Sentinel and Immature Subpopulations
of Neutrophilic Granulocytes
During Viral and Bacterial Infections 8

I.V. NESTEROVA, G.A. CHUDILOVA, S.V. KOVALEVA,
E.A. CHICHEREV, V.N. CHAPURINA, L.V. LOMTATIDZE,
Yu.V. TETERIN
Innovative Approaches to Complex
Immunodiagnosics and Differentiated
Immunomodulatory Therapy of Defects
in the Functioning of Neutrophil Granulocytes
in Purulent Inflammatory Diseases in Children 18

Clinical Practice

S.N. BUYNova, V.M. SHINKAREVA
Etiological Diagnosis of Allergic Diseases
Using a Clinical Case as an Example 28

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



Никсар улучшает качество жизни^{*, 2-4}

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Никсар, используя QR-код



Базовая информация о препарате Никсар®

Международное непатентованное наименование: биластин, дозировка 20 мг. Показания к применению: Препарат Никсар показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 12 до 18 лет. Симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита: для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения. Симптоматическое лечение крапивницы: для уменьшения кожного зуда и сыпи. Режим дозирования и способ применения: Режим дозирования. Для лечения симптомов аллергического риноконъюнктивита и крапивницы рекомендуются следующие дозы для взрослых: по 1 таблетке препарата Никсар, что соответствует 20 мг биластина, один раз в сутки. Максимальная суточная доза биластина составляет 20 мг. При аллергическом риноконъюнктивите препарат Никсар применяется в течение всего периода контакта с аллергенами. При сезонном аллергическом риноконъюнктивите лечение может быть прекращено после исчезновения симптомов. При повторном появлении симптомов лечение можно возобновить. При круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите лечение может продолжаться в течение периода контакта с аллергенами. При крапивнице лечение препаратом Никсар продолжается до исчезновения или облегчения симптомов. Особые группы пациентов. Пациенты с нарушением функции печени. Клинический опыт применения биластина у взрослых пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует. Однако, поскольку биластин не подвергается метаболизму и выводится в неизменном виде с мочой и калом, не ожидается, что нарушение функции печени у взрослых пациентов может увеличить его системную экспозицию выше безопасного уровня. Таким образом, у взрослых пациентов с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Пациенты с нарушением функции почек. По данным клинических исследований у взрослых пациентов из особых групп риска пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы биластина не требуется. Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Дети. Режим дозирования для детей старше 12 лет не отличается от режима дозирования для взрослых. Безопасность и эффективность препарата Никсар у детей в возрасте от 6 до 12 лет не установлены. Данные отсутствуют. Способ применения. Внутрь. Таблетку препарата Никсар принимать за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Распаковать таблетку предназначенную только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Противопоказания: Гиперчувствительность к биластину или любому из вспомогательных компонентов.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Реклама.

* - у пациентов с аллергическим риноконъюнктивитом и крапивницей.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Никсар®.
2. Aliregui I, Barrio J, del Cuvillo A, et al. Bilineastine and quality of life. J Investig Allergol Clin Immunol. 2011;21 Suppl 3:14-23.
3. Bachert C, Kuna P, Sanchez F, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009;64(7):156-165. doi:10.1111/j.1395-9955.2008.01813.
4. Zuberbier T, Dorfa A, Bogacka E, et al. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010;65(4):516-529. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02217

ООО «Берлин-Хем/А.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Эффекты таргетной иммуномодулирующей терапии на дискордантное изменение взаимоотношений между сторожевой и незрелой субпопуляциями нейтрофильных гранулоцитов при вирусной и бактериальной инфекциях

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Ковалева, д.м.н.¹, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹, В.Н. Чапурина, к.м.н.¹, Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹, Ю.В. Тетерин¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesteroval@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Эффекты таргетной иммуномодулирующей терапии на дискордантное изменение взаимоотношений между сторожевой и незрелой субпопуляциями нейтрофильных гранулоцитов при вирусной и бактериальной инфекциях. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (24): 8–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-24-8-16

Дисфункция нейтрофильных гранулоцитов (НГ) не обеспечивает адекватной противомикробной защиты, что приводит к развитию острых тяжело протекающих вирусных и бактериальных инфекций, нередко полиэтиологичных, характеризующихся частыми рецидивами или хронизацией, не отвечающих на стандартную терапию.

Цель – уточнить особенности взаимоотношений между двумя эффекторными субпопуляциями CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при вирусной и бактериальной инфекциях и оценить эффективность дифференцированной иммуномодулирующей терапии на регресс выявленной дискордантности во взаимоотношениях между этими субпопуляциями.

Материал и методы. Под наблюдением находились иммунокомпрометированные дети с хронической активной герпесвирусной инфекцией (ГВИ) в возрасте от пяти до восьми лет (группа 1 (Г1) – моно-ГВИ (n = 30) и группа 2 (Г2) – микст-ГВИ (n = 50)) и дети с бактериальной инфекцией в возрасте от двух до пяти лет (группа 3 (Г3) – острая деструктивная пневмония (n = 16)).

В исследуемой популяции определяли содержание субпопуляций НГ (%): сторожевой CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, незрелой CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, а также плотность экспрессии рецепторов. Дифференцированная таргетная иммуномодулирующая терапия: Г1 получала системную и локальную терапию рекомбинантным интерфероном α2b в сочетании с антиоксидантами, инозином пранобексом, Г2 в дополнение к терапии, назначенной в Г1, применяла глюкозаминилмурамилдипептид, Г3 – гексапептид.

Результаты. У детей с хроническими моно- и микст-ГВИ (Г1, Г2) не отмечалось изменения соотношения сторожевой и незрелой субпопуляций НГ, однако была снижена плотность экспрессии



CD32, CD16. Диагностически значимым для бактериальной инфекции (ГЗ) было увеличение в 30 раз содержания CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ.

Иммунomodулирующая терапия при моно- и микст-ГВИ не влияла на соотношение субпопуляций НГ, но улучшала их оснащенность CD32, CD16, тогда как при бактериальной инфекции наблюдалось восстановление баланса между этими двумя субпопуляциями НГ, а также увеличение плотности экспрессии CD16, CD11b.

Заключение. Иммунодиагностика вариантов дискордантности взаимоотношений субпопуляций НГ – CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях позволяет уточнить наличие вирусной или бактериальной инфекции. Дифференцированный подход к таргетной иммунomodулирующей терапии способствует устранению дискордантности во взаимоотношениях между сторожевой и незрелой субпопуляциями НГ у иммунокомпрометированных детей с вирусной и бактериальной инфекциями, восстановлению адекватности реагирования НГ на воспалительные процессы различной этиологии, что сопровождается развитием позитивной клинической динамики.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, острая деструктивная пневмония, иммунокомпрометированность, дети, нейтрофильные гранулоциты, иммунomodулирующая терапия

Введение

Дефектное функционирование иммунной системы может нарушать распознавание и клиренс патогенов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), что приводит к развитию различных острых и хронических заболеваний и зачастую к их нетипичному течению [1, 2].

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) играют основную роль в реализации противоинфекционного иммунного ответа при вторжении бактерий, вирусов и грибов. Пациенты с дисфункцией в системе НГ не обеспечены адекватной противомикробной защитой, что обуславливает развитие острых тяжело протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний, нередко полиэтиологичных, характеризующихся частыми рецидивами или хронизацией процесса [3, 4]. Неадекватное реагирование или отсутствие ответа НГ на микроорганизмы является причиной вялого течения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии [2].

Являясь основной эффекторной частью иммунной системы, НГ способны не только уничтожать патогены, но и регулировать иммунный ответ и воспаление, в том числе при вирусной инфекции [4, 5]. В противовирусном иммунитете НГ принимают активное участие посредством реализации антителозависимой клеточной цитотоксичности, фагоцитоза, синтеза и секреции интерферонов (ИФН) и других цитокинов, образования активных форм кислорода, дефенсинов [6, 7]. Герпесвирусы способны повреждать иммунную систему, что приводит к прогрессированию иммунодефицита, ассоциированного с инфекционным синдромом, и неспособностью элиминировать вирусы из организма. Известно также, что вирусы способны негативно влиять на функции НГ [8, 9]. Вирусные респираторные инфекции могут

стимулировать существенное увеличение бактериальной нагрузки и, как следствие, приводить к развитию вторичных осложнений [10, 11]. В связи с этим изучение функционально значимых субпопуляций НГ и их фенотипических характеристик, а также разработка таргетных иммунотерапевтических подходов, направленных на восстановление полноценного функционирования НГ при заболеваниях, протекающих на фоне нарушений противовирусного и противобактериального иммунитета, являются важными задачами.

Противомикробная активность НГ ассоциирована с ведущими поверхностными мембранными рецепторами. CD16 (FcγRIII) – рецептор, отвечающий за цитотоксическое действие, дегрануляцию, кислородный взрыв и пролиферацию. Повышение экспрессии CD16 подтверждает функциональную активность НГ. Низкий уровень CD16 на мембранной поверхности НГ характерен для малодифференцированных молодых форм НГ [12, 13]. CD32 (FcγRII) – цитоплазматический иммунорецептор активации тирозина. Его экспрессия приводит в действие NADPH-оксидазный комплекс, опосредует эндоцитоз, стимулирует секреторную активность, цитотоксическое действие и иммунomodулирующую функцию НГ [13, 14]. CD11b (Mac-1, или рецептор к компоненту комплемента CR3a) – сигнальный партнер для других рецепторов. Он регулирует хемотаксис, миграцию НГ в очаг воспаления, адгезию, фагоцитоз, респираторный взрыв и дегрануляцию. Следствием блокировки CD11b являются дефект в активации Fcγ-рецепторов и нарушение фагоцитарной функции НГ [15]. CD64 (FcγRI) – высокоаффинный рецептор семейства Fcγ. Данный рецептор практически не экспрессируется на мембране НГ периферической крови здоровых лиц, а только на активированных НГ. Повышение экспрессии CD64 на мембране НГ происходит при бактериальной ин-



фекции. Рецепторы CD64 и CD11b являются диагностическими маркерами бактериальной инфекции, тяжести ее течения, продолжительности и исхода воспалительного процесса [15–18].

В 60–70% случаев приобретенных иммунодефицитов наблюдаются изолированные или комбинированные дефекты активности рецепторного аппарата НГ, микробицидной и фагоцитарной активности НГ, для которых характерны различные клинические проявления, рецидивирующие вирусные и бактериальные инфекции, в том числе гнойно-воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания [1]. При нарушении работы рецепторного аппарата разных субпопуляций НГ имеют место недостаточность количественного прироста НГ, находящегося как в циркуляции, так и в очаге воспаления, снижение числа активно фагоцитирующих клеток с нарушением процессов захвата бактериальных антигенов на фоне неадекватного реагирования микробицидных систем НГ, ассоциированные с дефектами активности NADPH-оксидазы, миелопероксидазы при стимуляции антигенов. Такие дисфункции связаны с отсутствием или дефектами сигналов с мембранных функционально значимых рецепторов [6, 7, 19, 20].

Именно недостаточная степень иммунной защиты создает условия для колонизации бактериями, вирусами, грибами, а также атипичными возбудителями слизистых оболочек, кожи, других тканей и органов. Антибактериальная, противовирусная, противогрибковая терапия таких инфекций может лишь частично решить проблему, устранив персистирующий микроорганизм, но не причину заболевания. Сохраняющийся дефект функционирования иммунной системы является базисом последующего рецидива заболевания, колонизации новыми микроорганизмами, часто резистентными к традиционным антимикробным средствам. Эта микрофлора углубляет и расширяет дефект иммунитета, индуцирует выделение из лейкоцитов цитокинов и формирование синдрома хронической воспалительной реакции [21].

Актуальной проблемой современной клинической иммунологии является создание новых технологий восстановления нормального функционирования иммунной системы при инфекционно-воспалительных заболеваниях бактериальной и вирусной этиологии.

В связи с изложенным чрезвычайно важным становится поиск новых таргетных терапевтических стратегий, базирующихся на изучении иммунопатогенетических механизмов возникновения вирусных или бактериальных инфекций, что в дальнейшем может способствовать не только оптимизации выбора иммунотропных лекарственных средств, но и достижению клинко-иммунологической ремиссии нетипично протекающих инфекционных процессов.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стали уточнение особенностей взаимоотношений между двумя эффек-

торными субпопуляциями CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при вирусной и бактериальной инфекциях, а также оценка эффективности дифференцированной иммуномодулирующей терапии в отношении регресса выявленной дискордантности во взаимоотношениях между этими субпопуляциями при разных вариантах инфекции.

Материал и методы

Для определения диагностической значимости субпопуляций НГ и усовершенствования лечебных подходов при различных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии под нашим наблюдением находилось 96 иммунокомпromетированных детей, разделенных на группы.

Группа 1 (Г1) – 30 иммунокомпromетированных детей (16 мальчиков и 14 девочек) в возрасте от пяти до восьми лет с хронической активной моноинфекцией, вызванной герпесвирусами (моно-ГВИ), в частности вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6), у которых в 100% случаев были диагностированы рекуррентные острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) с частотой 16,00 (12,00; 17,25) в год (Г1 до лечения), получавших комбинированную интерфероно- и иммунотерапию (Г1 после лечения).

Группа 2 (Г2) – 50 иммунокомпromетированных детей (23 мальчика и 27 девочек) того же возраста с хронической рецидивирующей или активной микст-инфекцией, ассоциированной с различными сочетаниями герпесвирусов (микст-ГВИ), в частности вирусами простого герпеса 1/2 (ВПГ-1/2), ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, в 100% случаев сопровождающейся рекуррентными ОРВИ с частотой эпизодов 21,00 (15,25; 22,75) в год (Г2 до лечения), получавших комбинированную интерфероно- и иммунотерапию (Г2 после лечения).

Группа 3 (Г3) – 16 иммунокомпromетированных детей (семь мальчиков и девять девочек) в возрасте от двух до пяти лет с острой деструктивной пневмонией (ОДП) до и после комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии (Г3 до лечения, Г3 после лечения).

Группа сравнения (ГС) – 20 условно здоровых детей в возрасте от пяти до восьми лет, сопоставимых по полу и возрасту с детьми Г1 и Г2.

Группа сравнения 1 (ГС1) – 20 условно здоровых детей в возрасте от двух до пяти лет, сопоставимых по полу и возрасту с детьми Г3.

Набор пациентов в группы исследования проводился на базе ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар): консультативно-диагностическое отделение (Г1, Г2), хирургическое отделение (Г3, ГС, ГС1).

Имунофенотипирование НГ осуществлялось в образцах периферической крови. Определяли процентное содержание субпопуляций НГ (%НГ), од-



номоментно несущих рецепторы CD64, CD16, CD32 и CD11b, и плотность экспрессии данных рецепторов по MFI методом проточной цитометрии (Beckman Coulter Cytomics FC 500, США) с применением соответствующих моноклональных антител.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации с правками от 2013 г.

На основании проведенного нами ранее исследования и выявления клинических и иммунологических критериев иммунокомпрометированности для пациентов с хроническими герпесвирусными инфекциями (ГВИ) – моно- и микст-ГВИ (Г1, Г2), ОДП (Г3) разработана дифференцированная иммуномодулирующая терапия (таблица).

Группа 1 – иммунокомпрометированные дети с моно-ГВИ – получила:

- для коррекции и модуляции ИФН-статуса базисную системную и локальную терапию рекомбинантным ИФН α 2b (рИФН α 2b) в сочетании с антиоксидантами в течение двух с половиной месяцев;
- противовирусную терапию для элиминации герпесвирусов – инозин пранобекс.

Группа 2 – иммунокомпрометированные дети с микст-ГВИ – использовала:

- для коррекции и модуляции ИФН-статуса базисную системную и локальную терапию рИФН α 2b в сочетании с антиоксидантами в течение двух с половиной месяцев;
- противовирусную терапию для элиминации герпесвирусов – инозин пранобекс;
- дополнительно для направленной коррекции нарушений в системе НГ глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП).

Группа 3 – иммунокомпрометированные дети с ОДП – применяла фармпрепарат, действующей субстанцией которого является гексапептид (фГП).

Для статистической обработки данных использовали программы Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. При сравнении групп применяли непараметрические критерии: U-критерий Манна – Уитни, критерии Шапиро – Уилка и Вилкоксона. Результаты представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Различия признавали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические проявления хронических активных моно- или микст-ГВИ (Г1, Г2) характеризовались полиморфизмом и были вариабельны с преобладающими катаральным и интоксикационным синдромами, лимфаденопатией. В то же время не наблюдалось зависимости между отдельными клиническими симптомами и типом герпесвируса. Важно отметить, что хроническая активная ГВИ у детей сочеталась с часто повторяющимися эпизодами ОРВИ различной этиологии. В Г1 и Г2 до лечения детекция герпесвирусов проводилась между эпизодами рекуррентных ОРВИ. При этом ДНК герпес-

Дифференцированная таргетная иммуномодулирующая терапия у иммунокомпрометированных детей с вирусной или бактериальной инфекцией

Группа	Иммуномодулирующая терапия
Группа 1	<p>А. Для коррекции и модуляции ИФН-статуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ базисная системная терапия рИФНα2b в сочетании с антиоксидантами: <ul style="list-style-type: none"> – 1 млн МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день ежедневно – 20 дней – далее 500 тыс. МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день – 20 дней – далее 150 тыс. МЕ 1 суппозиторий 2 раза в день – 20 дней – далее 150 тыс. МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день – 20 дней ■ локальная терапия рИФНα2b в сочетании с антиоксидантом в виде геля – смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 месяца <p>Б. Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов – инозин пранобекс из расчета 50 мг/кг массы тела три курса по 10 дней с перерывом 14 дней</p>
Группа 2	<p>А. Для коррекции и модуляции ИФН-статуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ базисная системная терапия рИФНα2b в сочетании с антиоксидантами: <ul style="list-style-type: none"> – 1 млн МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день ежедневно – 20 дней – далее 500 тыс. МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день – 20 дней – далее 150 тыс. МЕ 1 суппозиторий 2 раза в день – 20 дней – далее 150 тыс. МЕ 1 суппозиторий 1 раз в день – 20 дней ■ локальная терапия рИФНα2b в сочетании с антиоксидантом в виде геля – смазывание носовых ходов и ротоглотки 5–7 раз в день в течение 2,5 месяца <p>Б. Противовирусная терапия для элиминации герпесвирусов – инозин пранобекс из расчета 50 мг/кг массы тела три курса по 10 дней с перерывом 14 дней</p> <p>В. Направленная коррекция нарушений НГ – ГМДП в дозе 2 мг/сут по два прерывистых 10-дневных курса, чередующихся с курсами инозина пранобекса</p>
Группа 3	Гексапептид в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 5 дней, далее через каждые 48 часов 3 дня (курсовая доза – 360 мкг)

вирусов обнаруживалась в разных биологических локусах (кровь, соскоб из ротоглотки, слюна, моча).

У детей Г1 и Г2 течение ОРВИ сопровождалось изолированным поражением верхних дыхательных путей и лор-органов в виде острого ринита, фарингита, аденоидита, тонзиллита, катарального отита, ларингита, трахеита или их сочетания. Продолжительность острого периода ОРВИ не превышала десяти дней. Как правило, не отмечалось присоединения вторичной бактериальной инфекции респираторного тракта и лор-органов. Данные клинические признаки рекуррентных ОРВИ предполагают наличие именно вирусной этиологии респираторных заболеваний, в том числе герпесвирусной, учитывая репликативную активность герпесвирусов вне острого периода ОРВИ. У детей Г1 и Г2 вне острого периода рекуррентных ОРВИ имел место разной степени выраженности интоксикационный синдром, проявляющийся слабостью, вялостью, астенией, бледностью кожных покровов, головной болью, головокружением, миалгией, артралгией, снижением аппетита, тошнотой, иногда рвотой.

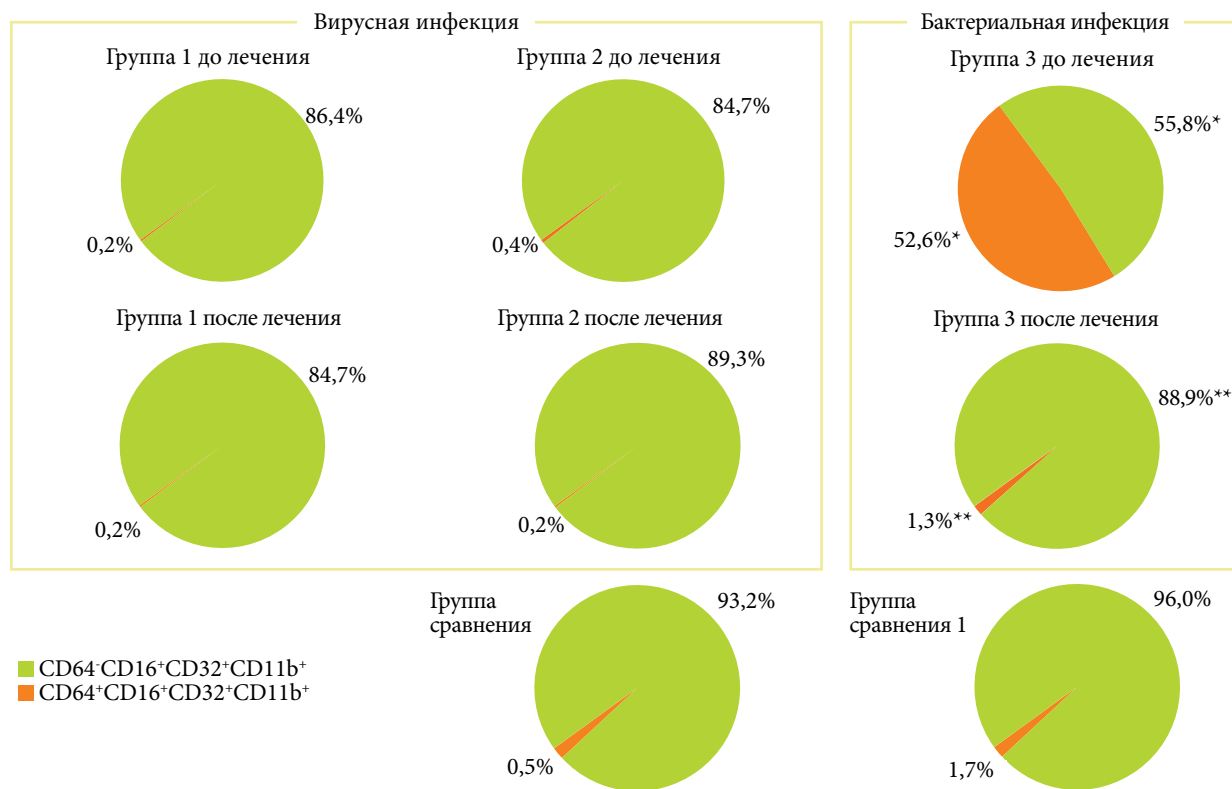
Различалась и частота встречаемости различных хронических активных ГВИ. Наиболее часто у детей с моно-ГВИ (Г1) были представлены хроническая ак-



тивная ВГЧ-6-инфекция (46,7%) и хроническая активная ВЭБ-инфекция (26,7%). У детей с микст-ГВИ (Г2) чаще встречалась в разнообразных сочетаниях хроническая ВЭБ-инфекция (42,0%), реже хроническая активная ЦМВ-инфекция (36,0%) и хроническая активная ВГЧ-6-инфекция (32,0%).

Противовирусная и иммуномодулирующая терапия проводилась лишь в острый период ОРВИ, при этом ранее не выявлялись ГВИ или не оценивалась репликативная активность герпесвирусов. Положительный эффект проводимого лечения заключался в уменьшении тяжести и длительности клинических проявлений рекуррентных ОРВИ. Однако симптомы интоксикации, лимфаденопатия сохранялись вне острого периода ОРВИ. Кроме того, короткие курсы иммуномодулирующей терапии не профилактировали возникновение последующих эпизодов ОРВИ. Исходя из изложенного, можно резюмировать, что традиционное лечение с короткими курсами противовирусной и иммуномодулирующей терапии не способствует достижению стойкого клинического эффекта у детей с хронической рецидивирующей или активной ГВИ, протекающей в сочетании с рекуррентными ОРВИ, имеющими клинические признаки иммунокомпрометированности.

У детей с развившейся ОДП (Г3) на основании анализа данных анамнеза были выявлены критериальные признаки иммунокомпрометированности: частые (до десяти раз в год) ОРВИ длительностью более двух недель, осложняющиеся присоединением острых бактериальных инфекций респираторного тракта и лор-органов, хронические латентные и активные моно- или микст-ГВИ, частые обострения хронических очагов инфекций, прежде всего лор-органов, различной степени тяжести острые, в том числе рецидивирующие, бактериальные инфекции разных органов и систем. Для лечения таких пациентов использовали частые (от шести до восьми раз в год) и продолжительные курсы препаратов антибактериальной направленности, получаемых как перорально, так и парентерально. При этом имела место частая смена антибактериальных препаратов, то есть применение двух-трех препаратов на курс лечения. На момент поступления пациентов с ОДП (Г3) в стационар эмпирическое назначение стартовой антибактериальной терапии не привело к клинко-лабораторному улучшению состояния. Напротив, развилась деструкция легочной ткани, что потребовало хирургического лечения и перехода на антибактериальные препараты из группы резерва (гликопептиды или оксазолидиноны).



* Различия показателей иммунокомпрометированных детей разных групп исследования по сравнению с условно здоровыми детьми, $p < 0,05$.

** Различия показателей иммунокомпрометированных детей разных групп исследования до и после лечения, $p < 0,05$.

Субпопуляционный состав нейтрофильных гранулоцитов у иммунокомпрометированных детей с моно- и микст-герпесвирусными инфекциями, а также с острой деструктивной пневмонией на фоне таргетной иммуномодулирующей терапии



Для выявления особенностей субпопуляционного состава НГ проведено иммунофенотипирование при различных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии с определением двух субпопуляций НГ: CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺.

Установлено, что у условно здоровых детей в возрасте от пяти до восьми лет (ГС) субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ была преобладающей и составляла 93,2 (90,0; 94,7)%. В периферической крови в небольшом количестве определялась субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – 0,5 (0,3; 1,5)%. У условно здоровых детей в возрасте от двух до пяти лет (ГС1) также установлено преобладание субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – 96,0 (95,5; 97,6)%. Содержание субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ составляло 1,7 (1,4; 1,9)% циркулирующих НГ (рисунок).

С нашей точки зрения, именно преобладающая субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ является функционально значимой субпопуляцией, способной наиболее полноценно выполнять эффекторные функции НГ. Ее можно обозначить как сторожевую. Субпопуляция CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ у условно здоровых детей представлена в минимальных количествах. Экспрессия CD64 на мембране НГ свидетельствует об ускоренном миелопоэзе, что позволяет считать субпопуляцию CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ незрелой. Под воздействием различных стимулов (G-CSF, IFN γ , бактериальные антигены) рецептор CD64 также может транслоцироваться на мембрану НГ [16–18].

Установлено, что в Г1 у детей с хронической активной моно-ГВИ содержание субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ составляло 86,4 (84,9; 92,5)% и не отличалось от такового у условно здоровых детей ($p > 0,05$) (см. рисунок).

У детей с хронической рецидивирующей и активной микст-ГВИ в Г2 содержание CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ составляло 84,7 (80,0; 90,1)% и было незначительно снижено по сравнению с детьми в ГС ($p > 0,05$) (см. рисунок).

При хронической активной ГВИ количество субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ было ниже в 2,9 раза в Г1 и в 1,4 раза в Г2 по отношению к показателям ГС ($p_{1-2} > 0,05$) (см. рисунок). Особенностью фенотипа субпопуляций, отвечающих за эффекторные функции НГ при вирусных инфекциях, является нарушение плотности экспрессии функционально значимых рецепторов. Так, при моно-ГВИ отмечалось снижение экспрессии рецепторов CD16 и CD32 в обеих субпопуляциях. При микст-ГВИ, напротив, наблюдалось повышение экспрессии рецепторов CD16 и CD11b на фоне снижения экспрессии рецепторов CD32 в сторожевой субпопуляции, снижение экспрессии рецепторов CD16 и CD32 в незрелой субпопуляции.

При оценке субпопуляционного состава НГ в Г3 у детей с ОДП определено снижение содержания сторожевой субпопуляции НГ до 55,8 (35,3; 74,8)% – в 1,7 раза относительно показателей ГС1 ($p < 0,05$). Содержание минорной субпопуляции НГ

CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ в Г3 увеличилось в 30 раз – до 52,6 (41,8; 54,9) против 1,7 (1,4; 1,9)% в ГС1 ($p < 0,05$), что является диагностически значимым для бактериальной инфекции (см. рисунок).

При вирусных инфекциях либо отсутствуют изменения уровня сторожевой субпопуляции НГ, как у детей с моно-ГВИ, либо эти изменения статистически незначимы, как у детей с микст-ГВИ снижение уровня сторожевой субпопуляции НГ. При бактериальной инфекции особое диагностическое значение приобретает содержание незрелой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, многократно увеличенное у детей с ОДП.

Полученные данные в отношении субпопуляционного состава НГ свидетельствуют о дискордантном изменении взаимоотношений между сторожевой и незрелой субпопуляциями при вирусной и бактериальной инфекциях. Важно отметить, что количественные изменения двух субпопуляций НГ у иммунокомпromетированных детей с моно- и микст-ГВИ и ОДП ассоциированы с нарушением эффекторных функций НГ, что было показано ранее [22, 23].

Нами разработана дифференцированная таргетная иммуномодулирующая терапия (см. таблицу) и проведена оценка ее влияния на взаимоотношения между сторожевой и незрелой субпопуляциями НГ у иммунокомпromетированных детей с моно- и микст-ГВИ и бактериальной инфекцией (ОДП).

После проведения интерфероно- и иммунотерапии у детей с хронической активной моно-ГВИ (Г1) содержание сторожевой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ не изменилось по сравнению с таковым в начале лечения и ГС ($p > 0,05$) (см. рисунок).

В Г2 при хронической рецидивирующей и активной микст-ГВИ после лечения количество субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ увеличилось до значений ГС ($p > 0,05$) (см. рисунок).

Содержание незрелой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ после проведенной таргетной иммуномодулирующей терапии у детей Г1 и Г2 существенно не изменилось относительно показателей до лечения и ГС ($p_1 > 0,05$ и $p_2 < 0,05$). При этом после проведенной терапии наблюдались восстановление плотности экспрессии изучаемых рецепторов CD16 и CD11b, а также тенденция к повышению экспрессии CD32 в обеих группах.

У детей с ОДП (Г3) после проведения комплексного послеоперационного лечения (антибактериальной, дезинтоксикационной, антикоагулянтной, симптоматической терапии) с включением фГП отмечалось увеличение уровня сторожевой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до 88,9 (87,2; 90,5) против 55,7 (35,2; 74,8)% до лечения ($p < 0,05$). При этом в 40 раз снизился уровень незрелой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, достигнув уровня у условно здоровых детей (см. рисунок).

Дифференцированный подход к иммуномодулирующей терапии у иммунокомпromетированных детей



с хроническими моно- и микст-ГВИ (Г1, Г2) позволил достичь значимых результатов относительно снижения репликативной активности герпесвирусов, частоты рекуррентных ОРВИ, выраженности интоксикационного синдрома, что увеличило длительность клинического благополучия.

При детекции ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) после иммуномодулирующей терапии при моно-ГВИ (Г1) количество детей с репликацией герпесвирусов сократилось в 3,4 раза ($p < 0,05$), а при микст-ГВИ (Г2) – в 2,1 раза ($p < 0,05$). Таким образом, показано уменьшение репликативной активности герпесвирусов, при этом более значимое у иммунокомпрометированных детей с моно-ГВИ. Наиболее эффективной иммунотерапия оказалась при хронической активной ЦМВ-инфекции. Клиренс ВЭБ и ВГЧ-6 происходил медленнее. Необходимо отметить, что после иммуномодулирующей терапии детекция ДНК герпесвирусов (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) имела место только в одном локусе (слюна или соскоб из носоглотки) в отличие от периода до лечения, когда герпесвирусы выделялись из нескольких локусов (слюна, соскоб из носоглотки, кровь, моча).

Кроме того, через год наблюдения в Г2 значимо сократились количество детей с обострением орофациальной формы хронической рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекции (с 36 до 16%) и частота обострений (в 2,7 раза) ($p < 0,05$). Через восемь – десять месяцев после проведенного лечения эпизоды обострений хронической рецидивирующей ВПГ-1/2-инфекции были единичными.

Длительность клинически благополучного периода увеличилась вследствие уменьшения выраженности интоксикационного синдрома, а также сокращения частоты рекуррентных ОРВИ (в четыре раза в Г1 и в семь раз в Г2) и их продолжительности.

Использование фГП в послеоперационном лечении у иммунокомпрометированных детей с ОДП (Г3) привело к регрессу воспалительного процесса в виде улучшения сатурации с дальнейшим уменьшением уровня дыхательной недостаточности, исчезновения инфильтрации и деструкции легочной ткани, санации респираторного тракта с улучшением эвакуации мокроты, раннему купированию интоксикационного синдрома и отсутствию послеоперационных осложнений. Кроме того, была оптимизирована антибактериальная терапия. Так, сократились количество курсов антибактериальной терапии и потребность в антибактериальных препаратах из группы резерва, что способствовало уменьшению риска их негативного влияния на мукозальный и системный иммунитет, микробиом всех слизистых оболочек, а также сроков послеоперационной реабилитации.

Обсуждение результатов

В Г2 у детей с хронической рецидивирующей активной микст-ГВИ и рекуррентными ОРВИ при большей вирусной нагрузке, чем в Г1 у детей с хронической активной моно-ГВИ и рекуррентными ОРВИ, не отмечено изменения взаимоотношений между сторожевой

и незрелой субпопуляциями НГ. Однако в обеих группах исследования происходило значительное изменение интенсивности экспрессии поверхностных мембранных рецепторов. Так, в обеих субпопуляциях НГ наблюдалось преобладающее снижение плотности экспрессии мембранных молекул CD32 и CD16. Данные изменения фенотипической характеристики субпопуляций НГ при вирусных инфекциях свидетельствуют о снижении возможности НГ осуществлять эффекторные функции (фагоцитоз, микробицидная активность), направленные на элиминацию вирусов. Нарушение эффекторных функций сторожевой и незрелой субпопуляций НГ обуславливает длительную персистенцию герпесвирусов и возникновение рекуррентных ОРВИ у детей. Полученные данные подтверждают результаты наших более ранних исследований, продемонстрировавших негативную трансформацию фенотипа субпопуляций НГ, сочетающуюся с дефектами их фагоцитарной и микробицидной активности у иммунокомпрометированных детей с хронической активной ГВИ [22].

Использование в настоящем исследовании дифференцированного подхода к назначению таргетной иммуномодулирующей терапии не повлияло на изменение взаимоотношений между субпопуляциями CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ при моно- и микст-ГВИ. При этом у детей с хроническими активными моно- и микст-ГВИ после проведения иммуномодулирующей терапии не увеличилось количество субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, повышение которой имеет диагностическое значение при бактериальных инфекциях. В то же время представляется важным статистически значимое повышение экспрессии мембранных CD32 и CD16 в негативно измененном фенотипе субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ у детей с моно- и микст-ГВИ после проведения таргетной иммуномодулирующей терапии. Восстановление плотности экспрессии CD32 и CD16 также отмечалось в обеих субпопуляциях НГ – CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺. Кроме того, параллельно наблюдалось увеличение плотности экспрессии активационной мембранной молекулы CD11b в сторожевой субпопуляции НГ, что, вероятно, необходимо для ускорения элиминации вирусов [22] и сопоставимо с положительной клинической динамикой. Проведение таргетной иммуномодулирующей терапии при бактериальной инфекции (ОДП) способствовало не только восстановлению баланса между субпопуляциями НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, но и увеличению плотности экспрессии активационных молекул CD16 и CD11b в сторожевой субпопуляции, а также экспрессии мембранных молекул CD64 и CD32 в незрелой субпопуляции.

Позитивные количественные и фенотипические изменения в сторожевой и незрелой субпопуляциях НГ при ОДП способствовали восстановлению их адекватного функционирования и более раннему разре-



шению гнойно-воспалительного процесса в легочной ткани [23].

Заключение

Нарушение эффекторных функций НГ при хронических активных моно- и микст-ГВИ и бактериальной инфекции (ОДП) ассоциировано с дискордантным изменением взаимоотношения между сторожевой и незрелой субпопуляциями. При вирусных инфекциях изменения взаимоотношений между обеими субпопуляциями НГ не происходит, однако изменяется плотность экспрессии функционально значимых рецепторов в зависимости от уровня вирусной нагрузки, что объясняет несостоятельность НГ в реализации противовирусной защиты. При бактериальной инфекции (ОДП) наибольшую информативность приобретает статистически достоверное увеличение количества незрелой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ на фоне значимого снижения количества сторожевой субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ.

Проведение иммунодиагностики с оценкой фенотипических характеристик и количества функционально значимых субпопуляций НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ является перспективным, поскольку позволяет проводить при инфекци-

онно-воспалительных заболеваниях неясной этиологии раннюю дифференциальную диагностику между процессами вирусной и бактериальной этиологии, особенно на ранних этапах развития инфекционного процесса, когда в остром периоде тяжелых как вирусных, так и бактериальных инфекций могут иметь место сходные клинические проявления.

Использование разработанных нами дифференцированных подходов к таргетной иммуномодулирующей терапии позволяет улучшить взаимоотношения между сторожевой и незрелой субпопуляциями НГ у иммунокомпрометированных детей с вирусной (хроническая активная моно- или микст-ГВИ, ассоциированная с рекуррентными ОРВИ) и бактериальной (ОДП) инфекциями, достичь регресса дискордантности во взаимоотношениях между обеими субпопуляциями и на этом фоне восстановления полноценного функционирования НГ с развитием адекватного иммунного ответа, что параллельно сопровождается положительной клинической динамикой как при вирусных, так и при бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваниях. 🌟

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта Приоритет 2030-КубГМУ № 1240022900096-3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Нестерова И.В. Вторичные иммунодефициты и методы их коррекции // Иммуноterapia в практике ЛОР-врача и терапевта / под ред. А.С. Симбирцева, Г.В. Лавреновой. СПб: Диалог, 2022. С. 116–177.
2. Лусс Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 4 (55): 4–18.
3. Dinayer M.C. Disorders of neutrophil function: an overview. Methods Mol. Biol. 2014; 1124: 501–515.
4. Louis N.A., Parkos C.A. The Neutrophil. Mucosal. Immunology. 2015; 45: 915–928.
5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. Инфекция и иммунитет. 2019; 9 (1): 9–38.
6. Liew P.X., Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. Physiol. Rev. 2019; 99 (2): 1223–1248.
7. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., et al. Neutrophil diversity in health and disease. Trends Immunol. 2019; 40 (7): 565–583.
8. Халтурина Е.О., Нестерова И.В., Маркова Т.П. Оптимизированная программа таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии в лечении атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 58–63.
9. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (2): 226–234.
10. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
11. Rehder K.J., Wilson E.A., Zimmerman K.O., et al. Detection of multiple respiratory viruses associated with mortality and severity of illness in children. Pediatr. Crit. Care Med. 2015; 16 (7): e201–206.
12. Mysore V., Cullere X., Mears J., et al. FcγR engagement reprograms neutrophils into antigen cross-presenting cells that elicit acquired anti-tumor immunity. Nat. Commun. 2021; 12 (1): 4791.
13. Skilbeck C.A., Lu X., Sheikh S., et al. Capture of flowing human neutrophils by immobilised immunoglobulin: roles of Fc-receptors CD16 and CD32. Cell. Immunol. 2006; 241 (1): 26–31.
14. Fetz A.E., Radic M.Z., Bowlin G.L. Human neutrophil FcγRIIb regulates neutrophil extracellular trap release in response to electrospun polydioxanone biomaterials. Acta Biomater. 2021; 130: 281–290.
15. Qiu X., Li J., Yang X., et al. Is neutrophil CD11b a special marker for the early diagnosis of sepsis in neonates? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9 (4): e025222.



16. Tan T.L., Ahmad N.S., Nasuruddin D.N., et al. CD64 and group II secretory phospholipase A2 (sPLA2-IIA) as biomarkers for distinguishing adult sepsis and bacterial infections in the emergency department. *PLoS One*. 2016; 11 (3): e0152065.
17. Dimitrov E., Enchev E., Halacheva K., et al. Neutrophil CD64 – a potential biomarker in patients with complicated intra-abdominal infections? – A literature review. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2018; 65 (3): 245–254.
18. El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., et al. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 311–319.
19. Pahwa R., Modi P., Jialal I. Myeloperoxidase deficiency. *StatPearls*, 2021.
20. Hong C.W. Current understanding in neutrophil differentiation and heterogeneity. *Immune Netw.* 2017; 17 (5): 298–306.
21. Боярская Л.Н., Котлова Ю.В., Герасимчук Т.С. Современные представления о рекуррентных респираторных инфекциях у детей раннего возраста (обзор литературы). *Современная педиатрия*. 2011; 6 (40): 194–197.
22. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Дифференцированная трансформация фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при вирусно-вирусных и гнойных бактериальных инфекциях у иммунокомпрометированных детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 95–103.
23. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Таргетная иммунокоррекция двух негативно трансформированных субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов при острой деструктивной пневмонии у детей раннего возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (12): 36–43.

Effects of Targeted Immunomodulatory Therapy on Discordant Changes in the Relationship Between the Sentinel and Immature Subpopulations of Neutrophilic Granulocytes During Viral and Bacterial Infections

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, G.A. Chudilova, D.Sc.¹, V.N. Chapurina, PhD¹, L.V. Lomtadze, PhD¹, Yu.V. Teterin¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Dysfunctions of neutrophilic granulocytes (NG) do not provide adequate antimicrobial protection, which leads to the development of acute, severe viral and bacterial infections, often polyetiological, characterized by frequent relapses or chronicity, not responding to standard therapy.

Aim – to clarify the features of the relationship between the two effector subpopulations

CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ neutrophil granulocytes during viral and bacterial infections and to evaluate the effectiveness of differentiated immunomodulatory therapy on the regression of identified discordance in the relationships between these subpopulations.

Material and methods. Immunocompromised children with chronic active herpesvirus infection (HVI) aged 5–8 years were under observation: G1 – mono-HVI (n = 30), G2 – mixed-HVI (n = 50), with bacterial infection 2–5 years: G3 – acute destructive pneumonia (n = 16). The content of NG subpopulations (%) was determined: sentinel CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, immature CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, and receptor expression density.

Differentiated targeted immunomodulatory therapy: G1 – systemic and local therapy with recombinant IFNα2b in combination with antioxidants, inosine pranobex, G2, unlike G1, received additional glucosaminylmuramyl dipeptide, G3 – hexapeptide.

Results. In children with chronic mono- and mixed-HVI (G1, G2), there is no change in the ratio between the sentinel and immature subpopulations of NG, the expression density of CD32, CD16 decreases. Diagnostically significant for bacterial infection (G3) is a 30-fold increase in the content of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG. Immunomodulatory therapy for mono- and mixed-HVI does not affect the ratio of NG subpopulations, but improves their availability of CD32, CD16, while with bacterial infection there is a restoration of the balance between 2 subpopulations of NG and an increase in the expression density of CD16, CD11b.

Conclusion. Immunodiagnosics of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ and CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulations of NG in various infectious-inflammatory diseases will allow to specify the presence of viral or bacterial infection. Differentiated approaches to the implementation of targeted immunomodulatory therapy contribute to the elimination of discordance in the relationship between the sentinel and immature subpopulations of NG in immunocompromised children with viral and bacterial infections, restoration of the adequacy of NG response to inflammatory processes of different etiology, which was accompanied by the development of positive clinical dynamics.

Keywords: herpesvirus infections, acute destructive pneumonia, immunocompromised, children, neutrophil granulocytes, immunomodulatory therapy

25–27 СЕНТЯБРЯ 2024

ХII ПЕТЕРБУРГСКИЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ПМФЗ **ФОРУМ**
ЗДОРОВЬЯ
ПМФЗ-2024

**КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ ГОДА
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**



**ВЫСТАВКА
КОНГРЕСС
ФЕСТИВАЛЬ
МОЛОДЕЖНЫЙ
ФОРУМ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
КВЦ «ЭКСПОФОРУМ»

12+





¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет
дружбы народов
им. Патриса Лумумбы

Инновационные подходы к проведению комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹,
С.В. Ковалева, д.м.н.¹, Е.А. Чичерев¹, В.Н. Чапурина, к.м.н.¹,
Л.В. Ломтатидзе, к.б.н.¹, Ю.В. Тетерин¹

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Инновационные подходы к проведению комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (24): 18–26.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-24-18-26

Высокая частота встречаемости гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), трудно поддающихся традиционному лечению, диктует необходимость поиска новых иммунодиагностических и иммунотерапевтических подходов.

Цель исследования – разработать методы комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ) при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей.

Материал и методы. Детей в возрасте от 5 до 15 лет с различными ГВЗ разделили на группы исследования (ГИ):

ГИ1 – 20 детей с местным неотграниченным острым перитонитом (ОП), ГИ2 – 8 детей с разлитым ОП, ГИ3 – 12 детей с местночаговой формой острого гематогенного остеомиелита (ОГО), ГИ4 – 8 детей с септикопиемической формой ОГО. Комплексное тестирование НГ включало оценку содержания субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, детекцию секретирующей и регулирующей функций НГ (уровень сывороточных интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 18, а также фактора некроза опухоли α (TNF-α)).

Разработана дифференцированная иммуномодулирующая терапия. Дети в ГИ1, ГИ2, ГИ3 получили моноиммуномодулирующую терапию фармпрепаратом Имунофан, действующей субстанцией которого является тимический гексапептид (фГП), дети в ГИ4 – комбинированную иммуномодулирующую терапию: сначала – инфузии внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), в последующем – фГП.

Результаты. При различных ГВЗ установлены разные дефекты НГ: снижение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ. Степень выраженности этих нарушений, а также дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов ИЛ-6, TNF-α, ИЛ-8, ИЛ-8 усугублялись в зависимости от тяжести ГВЗ. Дифференцированная иммуномодулирующая терапия проводилась с учетом вида ГВЗ и степени тяжести ОП и ОГО. В результате ее применения отмечалось восстановление субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ с параллельным снижением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, ассоциированное с восстановлением баланса нейтрофил-ассоциированных цитокинов. На этом фоне достигнуты позитивные клинические эффекты: более быстрое разрешение гнойно-воспалительного процесса, сокращение сроков госпитализации, оптимизация антибактериальной терапии, предупреждение развития осложнений.



Заключение. *Инновационный подход к комплексной диагностике дисфункций НГ позволил выявить особенности нарушения их функционирования в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ, что способствовало оптимизации лечебных технологий и разработке дифференцированного подхода к иммуномодулирующей терапии. Оптимизация диагностических и лечебных технологий позволила модифицировать течение ГВЗ различной степени тяжести и профилактировать возникновение осложнений путем восстановления адекватной работы НГ – первой линии защиты антибактериального иммунитета.*

Ключевые слова: *нейтрофильные гранулоциты, цитокины, острый гематогенный остеомиелит, острый перитонит, иммуномодулирующая терапия, внутривенные иммуноглобулины, гексапептид, дети*

Введение

Одной из проблем российского здравоохранения стала увеличившаяся в период пандемии COVID-19 и сохраняющаяся в настоящее время высокая частота встречаемости нетипично протекающих гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ), в том числе тяжелых, трудно поддающихся традиционному лечению, часто не отвечающих на моно- или комбинированную антибактериальную терапию, что связано с различными нарушениями противобактериальной иммунной защиты, в первую очередь с дефектами функционирования первой линии антибактериальной защиты – нейтрофильными гранулоцитами (НГ) [1–3]. В связи с этим необходимым условием улучшения качества оказания медицинской помощи таким пациентам является разработка новых способов лечения нетипично и тяжело протекающих ГВЗ, в том числе гнойно-септических, включающих помимо традиционных методов лечения новые методы таргетной иммуномодулирующей и заместительной иммунотерапии с целью восстановления нормального функционирования НГ и формирования их адекватного иммунного ответа на гнойную бактериальную инфекцию. Для достижения этих целей требуется создание нового высокотехнологичного подхода к комплексной диагностике нарушений эффекторных функций НГ, а также новых методов таргетной иммуномодулирующей и заместительной иммунотерапий, влияние которых должно быть дифференцированным и таргетно направленным на выявленные дефекты эффекторных функций НГ.

По частоте встречаемости ГВЗ занимают одно из лидирующих мест среди болезней детей, что во многом обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма, его сниженной сопротивляемостью к бактериальным инфекциям и компенсаторными возможностями. Несмотря на расширение спектра используемых антибактериальных препаратов и улучшение стратегий лечебно-профилактических мероприятий, распространенность ГВЗ практически не снижается [4, 5]. Особой проблемой в детской популяции является рост заболеваемости острым перитонитом (ОП) и случаев развития связанных с ним осложнений. Согласно данным литературы, смертность при разлитых ОП составляет от 30 до 50%, а при полиорганной недостаточности и сепсисе – 96–100% [6, 7].

Не менее важной проблемой считается и острый гематогенный остеомиелит (ОГО), частота встречаемости которого достигает 15,4 случая на 100 тыс. населения, его осложнений – от 8,6 до 12,0% [1].

Принимая во внимание, что в иммунопатогенезе как ОП, так и ОГО лежат дисфункции НГ, представляется необходимой разработка инновационных дифференцированных подходов к иммуномодулирующей терапии, нацеленной на восстановление адекватного ответа НГ, что будет способствовать оптимизации лечения, профилактике развития осложнений в послеоперационном периоде у детей с ОП и ОГО.

Полноценность функционирования НГ зависит от экспрессии рецепторов CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1/CR3A) и CD64 (FcγRI), активирующих клетку и запускающих основные эффекторные функции НГ: фагоцитарную, микробицидную, формирование NETs, образование активных форм кислорода [8, 9]. Нарушение работы мембранного рецепторного комплекса НГ сопровождается дефектами сигналов с мембранных функционально значимых рецепторов и неэффективной бактерицидной активностью клетки [10, 11]. НГ обладают пластичностью и способны быстро изменять свой рецепторный репертуар под воздействием цитокинового окружения, бактериальных стимулов с формированием субпопуляций с различным фенотипом. При этом они сами способны синтезировать цитокины, привлекая в очаг воспаления новые НГ, – нейтрофил-ассоциированные цитокины, среди которых наибольший интерес представляют интерлейкины (IL) 6, 8 и 18, а также фактор некроза опухоли α (TNF-α) [12].

Препаратами выбора для проведения иммунотерапии при тяжелых ГВЗ являются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), обогащенные антителами классов M и G, обладающие различными иммуномодулирующими эффектами: нейтрализацией и элиминацией микробных патогенов и бактериальных токсинов, активацией системы комплемента, усилением опсонизации и эффективности фагоцитоза НГ. Кроме того, ВВИГ обладают противовоспалительным эффектом за счет модуляции реакции воспаления, ингибирования провоспалительных цитокинов и стимуляции выработки их антагонистов [13, 14]. Получены также данные о положительных клинико-иммунологических эффектах применения фармпрепарата Имунофан, действующей субстанцией которого является гексапептид (ФГП) – аргинил-α-аспартил-



лизил-валил-тирозил-аргинин, представляющий собой синтетический аналог естественного гормона тимуса – тимопоэтина, при различных ГВЗ [15]. Препарат Имунофан оказывает иммунорегуляторное воздействие, связываясь с различными рецепторами на клетках иммунной системы и осуществляя запуск различных программ их функционирования, а также детоксикационные и гепатопротективные эффекты, обеспечивает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений [16, 17]. Данный препарат разрешен к применению у детей с двух лет в составе комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, что и послужило основанием для его использования в данном исследовании как в виде монотерапии, так и в комбинации с ВВИГ.

Цель исследования

Целью настоящего исследования стала разработка методов комплексной иммунодиагностики и дифференцированной иммуномодулирующей терапии дефектов функционирования нейтрофильных гранулоцитов при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей.

Материал и методы

Под нашим наблюдением были 48 детей в возрасте от пяти до 15 лет с различными ГВЗ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Детей разделили на группы исследования (ГИ) в зависимости от основного диагноза, тяжести течения заболевания, клинико-лабораторных данных и методов иммуномодулирующей терапии.

Группа исследования 1 (ГИ1) – 20 иммунокомпromетированных детей (12 мальчиков и восемь девочек) в возрасте 5–12 лет с диагнозом «местный неотграниченный острый перитонит» в первые сутки госпитализации (ГИ1 до лечения), в последующем получавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ1 после лечения).

Группа исследования 2 (ГИ2) – восемь иммунокомпromетированных детей (пять мальчиков и три девочки) в возрасте 5–12 лет с разлитым ОП в первые сутки госпитализации (ГИ2 до лечения), в последующем применявшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ2 после лечения).

Группа исследования 3 (ГИ3) – 12 иммунокомпromетированных детей (11 мальчиков и одна девочка) в возрасте от восьми до 15 лет с ОГО в первые сутки госпитализации (ГИ3 до лечения), в последующем получавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммуномодулирующую терапию фГП (ГИ3 после лечения).

Группа исследования 4 (ГИ4) – восемь иммунокомпromетированных детей (шесть мальчиков и две де-

вочки) в возрасте от восьми до 15 лет с септикопиемической формой ОГО в первые сутки госпитализации (ГИ4 до лечения), в дальнейшем использовавшие в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде комбинированную иммуномодулирующую терапию ВВИГ и фГП (ГИ4 после лечения).

Была также сформирована группа сравнения (ГС) – 20 условно здоровых детей в возрасте от пяти до 15 лет, соответствующего пола.

Оценка клинико-иммунологического статуса во всех группах исследования проводилась при поступлении в стационар до оперативного вмешательства и до проведения иммунотерапии, а также через сутки после окончания курса иммунотерапии перед выпиской из стационара. Выполнялся следующий диагностический комплекс: общеклинические методы исследования, определение маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины), исследование иммунного статуса, бактериологические посевы отделяемого из очагов гнойной инфекции.

Комплексное тестирование системы НГ включало оценку содержания субпопуляций CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), а также секретирующей и регулирующей функций НГ по детекции цитокинового профиля (сывороточным уровням IL-6, TNF-α, IL-8 и IL-18) методом иммуноферментного анализа (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Лечение детей с ГВЗ включало хирургическое пособие, традиционную консервативную и иммуномодулирующую терапии (табл. 1). Нами использован дифференцированный подход к назначению иммуномодулирующей терапии, учитывающий как клинические критерии тяжести ГВЗ, так и нарушения функционирования иммунной системы, в том числе НГ. Пациенты в ГИ1, ГИ2 и ГИ3 получали иммуномодулирующую терапию фГП с разным режимом дозирования и курсовой дозой. Больным в ГИ4 проводилась комбинированная иммунотерапия. В ГИ4 в качестве стартовой терапии применяли ВВИГ, в последующем парентерально вводился фГП (см. табл. 1). Иммуномодулирующая терапия органично была включена в комплексное послеоперационное лечение, включавшее консервативную традиционную антибактериальную, противогрибковую, дезинтоксикационную и антикоагулянтную терапии, а также симптоматическую терапию.

Проведенное исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации и было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона. Результаты представляли в виде медианы (Me) и ин-



Таблица 1. Дифференцированная моно- и комбинированная иммуномодулирующая терапия у иммунокомпрометированных детей с гнойно-воспалительными заболеваниями различной степени тяжести

Гнойно-воспалительные заболевания	Иммуномодулирующая терапия
<i>Средней степени тяжести</i>	
Местный неотграниченный острый перитонит (ГИ1)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 5 дней, далее через каждые 48 часов однократно – 6 инъекций, курсовая доза – 270 мкг
Острый гематогенный остеомиелит местноочаговой формы (ГИЗ)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 3 дня, далее 3 раза через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг
<i>Тяжелой степени</i>	
Разлитой острый перитонит (ГИ2)	Монотерапия: Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 5 дней, далее через каждые 48 часов 5 инъекций – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг
Острый гематогенный остеомиелит септикопиемической формы (ГИ4)	Комбинированная терапия: <ul style="list-style-type: none"> ■ этап I – внутривенные иммуноглобулины, обогащенные антителами класса G, в дозе 0,4–0,8 г/кг массы тела вводили внутривенно капельно через инфузомат 1 раз в день со скоростью 8–10 капель/мин, на курс 3 инфузии ■ этап II – Имунофан (фГП) в дозе 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно через каждые 24 часа 3 дня, далее 3 раза через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа – 10 инъекций, курсовая доза – 450 мкг

терквартильного размаха (Q1; Q3). Различия определяли как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар через 3,0 (2,0; 5,0) дня от начала заболевания у детей в ГИ1 и ГИ2 превалировал абдоминальный болевой синдром различной интенсивности, отмечались температурная реакция и симптомы интоксикации (тошнота, рвота, не приносящая облегчения, бледность и мраморность кожных покровов, головная боль и головокружение), болезненное мочеиспускание. Данный симптомокомплекс был более выражен у пациентов с разлитой ОП (ГИ2). В ряде случаев он сопровождался неврологическими нарушениями (спутанность сознания), гемодинамическими и электролитными нарушениями. Это позволяет считать течение заболевания более тяжелым. Уровень СРБ варьировался от 72,0 (46,3; 91,2) мг/л в ГИ1 до 120,0 (72,1; 167,4) мг/л в ГИ2. До госпитализации пациенты получали только симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитические препараты, энтеросорбенты), антибактериальная терапия не проводилась.

При поступлении в стационар через 4,0 (2,5; 6,5) дня от начала заболевания у пациентов в ГИЗ фиксировали клинические признаки ОГО: острое начало после короткого продромального периода – от нескольких часов до одного-двух дней, гипертермия до 39,7–40,0 °С, нарастающий интоксикационный синдром, боль распирающего характера в пораженной конечности, максимально выраженная над очагом воспаления, выраженная болевая контрактура и вынужденное положение конечности. Лабораторно отмечался высокий уровень СРБ – 60,0 (13,0; 158,0) мг/л. Гнойно-воспалительный процесс локализовался в плечевых, локтевых и бедренных костях. До госпитализации

только один пациент с ОГО принимал антибактериальный препарат – антибиотик из группы синтетических пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β-лактамаз.

У пациентов ГИ4 клинические проявления ОГО были более тяжелыми. Через 9,0 (7,0; 14,0) дня от начала заболевания наблюдались гипертермия 38,0–38,5 °С, более выраженный интоксикационный синдром и нарушение кровообращения, проявляющееся снижением артериального давления, мраморностью кожных покровов и акроцианозом, а также респираторными нарушениями в виде нарастающей дыхательной недостаточности, сопровождающейся одышкой инспираторного характера. Септикопиемическая форма ОГО была отмечена при следующих локализациях остеомиелитического процесса: бедренная кость, кости таза или комбинированное поражение костей таза и бедра. Уровень СРБ был резко повышен – 174,0 (114,0; 207,0) мг/л. До госпитализации пять детей в ГИ4 принимали антибактериальные препараты – антибиотик из группы синтетических пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором β-лактамаз или цефалоспорины третьего поколения с ингибитором β-лактамаз.

Ввиду не всегда своевременного обращения пациентов, отсроченной постановки диагноза, недооценки тяжести состояния, неправильной маршрутизации на догоспитальном этапе время поступления пациентов в стационар после дебюта ОГО варьировалось от двух до 16 суток, что ухудшало как местную картину (ГИЗ и ГИ4), так и общее состояние вплоть до прогрессирования неврологической симптоматики, гемодинамических нарушений и дыхательной недостаточности (ГИ4).

В периферической крови условно здоровых детей определялись две функционально значимые субпопуляции НГ – CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁻CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ – 98,0 (96,9; 98,7) и 1,3 (0,4; 1,6)% соответственно.



Течение ГВЗ у иммунокомпрометированных пациентов может различаться клиническими проявлениями, что во многом зависит от наличия дисфункций НГ.

В основе нарушения функциональной активности НГ лежит изменение содержания функционально значимых субпопуляций. Так, в ГИ1 с местным неотграниченным ОП относительно условно здоровых детей выявлено значительное повышение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – более чем в 19 раз ($p < 0,05$) за счет снижения в 1,3 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ ($p < 0,05$) (рисунок).

При анализе субпопуляционного состава НГ в ГИ2 также установлено перераспределение изучаемых субпопуляций: снижение в 3,3 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ ($p < 0,05$) относительно ГС и в 2,5 раза относительно ГИ1. Отмечалось повышение в 46 раз субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – с 1,3 (0,4; 1,6)% в ГС до 60,7 (40,3; 80,6)% в ГИ2, что было в 2,4 раза больше, чем в ГИ1. Данное увеличение показателя свидетельствовало о снижении способности НГ реализовывать эффекторные функции, быстро элиминировать бактериальный антиген и ограничивать вос-

палительную реакцию на местном уровне, что сопоставимо с тяжестью разлитого ОП (см. рисунок).

Обнаружены также общие для детей с ОГО дисфункции НГ. Так, в ГИ3 выявлено снижение основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до 83,5 (73,1; 88,3) против 98,0 (96,9; 98,7)% в ГС ($p < 0,05$). Кроме того, показано увеличение в 7,4 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 9,6 (6,7; 20,0) против 1,3 (0,4; 1,6)% в ГС ($p < 0,05$) (см. рисунок).

У детей ГИ4 отмечались еще более глубокие нарушения функционирования НГ. Так, в данной группе установлено снижение до 51,7 (32,8; 79,5)% содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, что в 1,9 раза меньше, чем в ГС, и в 1,6 раза меньше, чем в ГИ3 ($p_{1,2} < 0,05$), на фоне значительного увеличения субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 46,8 (21,1; 63,1)%, что в 36 раз выше значений в ГС ($p < 0,05$) и в 4,9 раза выше значений в ГИ3 (см. рисунок).

При этом во всех группах исследования отмечалось нарушение эффекторных функций НГ [18, 19].

Изменение субпопуляционного состава НГ происходило на фоне повышения уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, IL-8, IL-18 и TNF- α .

Цитокиновый профиль в ГИ1 характеризовался увеличением содержания системных провоспалительных цитокинов. Так, в данной группе выявлено повышение уровня IL-6 в 14 раз – 91,1 (62,9; 96,1) против 6,4 (6,2; 6,7) пг/мл в ГС ($p < 0,05$), уровня TNF- α в 1,6 раза – 7,5 (6,6; 12,1) против 4,8 (2,2; 5,9) пг/мл в ГС ($p < 0,05$). В ГИ1 также отмечалось возрастание в 1,6 раза концентрации нейтрофил-ассоциированного цитокина IL-8 – до 8,9 (7,3; 11,7) против 5,6 (3,6; 6,8) пг/мл в ГС ($p < 0,05$), в 2,3 раза концентрации IL-18 – до 733,0 (576,9; 956,6) против 319,8 (64,8; 339,8) пг/мл в ГС ($p < 0,05$) (табл. 2).

В сыворотке периферической крови детей ГИ2 определено увеличение уровня IL-6 – 134,1 (110,8; 208,1) пг/мл, что в 20 раз больше по сравнению с таковым в ГС и в 1,5 раза по сравнению с ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$), уровня TNF- α – 20,2 (17,1; 31,4) пг/мл, что в 4,2 раза выше, чем в ГС, и в 2,7 раза, чем в ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$). Уровень IL-8 – 13,4 (12,4; 17,0) пг/мл оказался увеличенным в 2,4 раза по сравнению с ГС и в 1,5 раза по сравнению с ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$), при этом уровень IL-18 – 367,5 (349,0; 381,9) пг/мл статистически значимо не повысился относительно ГС ($p > 0,05$) и был в два раза ниже уровня IL-18 в ГИ1 ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

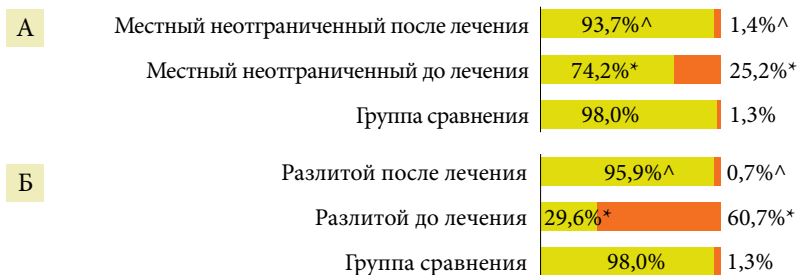
Исследование сыворотки крови у детей ГИ3 выявило статистически значимое повышение уровня исследуемых нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL-6, TNF- α , IL-8, IL-18.

Так, в ГИ3 уровень IL-8 был выше в пять раз, уровень TNF- α – в 2,2 раза, уровень IL-18 – в два раза относительно показателей ГС ($p_{1-3} < 0,05$). Наиболее высокие значения по сравнению с ГС были установлены для IL-6, концентрация которого повысилась в десять раз и составила 64,9 (44,6; 105,0) против 6,4 (6,2; 6,7) пг/мл ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

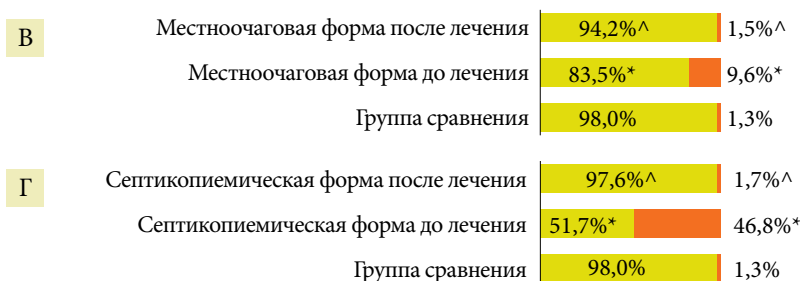
В ГИ4 уровень IL-8 не отличался от такового в ГС ($p > 0,05$) и был в 6,4 раза ниже, чем в ГИ3 ($p < 0,05$). При

■ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ ■ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺

Острый перитонит



Острый гематогенный остеомиелит



* Отличие показателей исследуемых групп от показателей группы сравнения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

[^] Различия между исследуемыми группами до и после лечения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

Изменение соотношения субпопуляций НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ у пациентов с острым перитонитом и острым гематогенным остеомиелитом различной степени тяжести до и после комплексного послеоперационного лечения (А – ГИ1, местный неотграниченный острый перитонит, Б – ГИ2, разлитой перитонит, В – ГИ3, острый гематогенный остеомиелит местноочаговой формы, Г – ГИ4, острый гематогенный остеомиелит септикопиемической формы)



Таблица 2. Концентрация нейтрофил-ассоциированных цитокинов при остром перитоните и остром гематогенном остеомиелите до и после лечения, пг/мл (Me (Q1; Q3))

Группа	IL-6	TNF-α	IL-8	IL-18
Группа сравнения	6,4 (6,2; 6,7)	4,8 (2,2; 5,9)	5,6 (3,6; 6,8)	319,8 (64,8; 339,8)
Группа исследования 1:				
■ до лечения	91,1* (62,9; 96,1)	7,5* (6,6; 12,1)	8,9* (7,3; 11,7)	733,0* (576,9; 956,6)
■ после лечения	3,9^ (2,6; 6,4)	0,6 (0,1; 7,4)	6,9^ (1,9; 6,9)	345,4^ (304,0; 442,5)
Группа исследования 2:				
■ до лечения	134,1* (110,8; 208,2)	20,2* (17,1; 31,4)	13,4* (12,4; 17,0)	367,5* (349,0; 381,9)
■ после лечения	3,0^ (2,9; 7,9)	11,3*^ (9,1; 15,2)	7,6^ (6,0; 9,8)	336,5 (297,9; 414,8)
Группа исследования 3:				
■ до лечения	64,9* (44,6; 105,0)	10,5* (7,2; 29,1)	28,3* (9,1; 41,8)	672,5* (451,7; 740,0)
■ после лечения	6,6^ (6,5; 10,9)	25,7* (19,7; 34,1)	2,3^ (1,9; 3,7)	284,3^ (98,2; 305,7)
Группа исследования 4:				
■ до лечения	194,8* (106,7; 236,0)	18,2* (12,6; 23,8)	4,4 (3,5; 16,4)	859,7* (788,9; 1059,0)
■ после лечения	15,8*^ (13,5; 23,9)	28,6* (28,5; 29,1)	4,4 (3,5; 5,3)	302,4^ (115,8; 325,1)

* Отличия показателей исследуемых групп от показателей группы сравнения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

^ Различия между исследуемыми группами до и после лечения, $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

этом уровень IL-6 был в 30 раз выше, чем в ГС ($p < 0,05$), и в три раза выше, чем в ГИЗ ($p < 0,05$). Обнаружено также повышение содержания TNF-α в 3,8 раза по сравнению с ГС ($p < 0,05$) и в 1,8 раза по сравнению с ГИЗ ($p > 0,05$). Уровень IL-18 оказался в 2,7 раза выше показателя в ГС – 859,7 (788,9; 1059,0) против 319,8 (64,8; 339,8) пг/мл ($p < 0,05$) и в 1,2 раза выше показателя в ГИЗ – 672,5 (451,7; 740,0) пг/мл ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Разные по степени выраженности комбинированные дефекты функционирования НГ на фоне дисбаланса провоспалительных и нейтрофил-ассоциированных цитокинов у детей в исследуемых группах послужили основанием для разработки дифференцированных программ моно- и комбинированной иммуномодулирующей терапии (см. табл. 1). Использование иммуномодулирующей терапии в комплексе с традиционным послеоперационным лечением сопровождалось положительной клинической динамикой и восстановлением иммунологических показателей, характеризующих функцию НГ.

При оценке эффективности программ комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии с использованием фГП у детей ГИ1 на фоне комплексной послеоперационной терапии были выявлены следующие клинические эффекты. В 100% случаев через 2,0 (1,0; 2,5) дня от начала использования иммуномодулирующей терапии отмечены нормализация температурной реакции с одновременным купированием интоксикационного синдрома, а также отсутствие ранних послеоперационных осложнений в виде нагноения швов.

У детей в ГИ2 на фоне комплексного послеоперационного лечения с включением иммуномодулирующей терапии наблюдались подъем температуры тела до субфебрильной с литическим снижением в течение 4,0 (3,0; 4,5) дня, купирование интоксикационного синдрома (бледность кожных покро-

вов, тошнота, слабость, головокружение) в более ранние сроки. В два раза сократилось количество койко-дней, проведенных в отделении реанимации. Дренажи в брюшной полости были установлены на меньший период – 3,0 (2,0; 3,0) дня, с последующим их удалением, что существенно снижало риск вторичного инфицирования брюшной полости. Необходимо отметить, что в ГИ2 отсутствовали нарушения нормальной моторики желудочно-кишечного тракта.

Включение программ моно- и комбинированной иммуномодулирующей терапии в комплексное послеоперационное лечение детей с ОГО местноочаговой и септикопиемической форм способствовало восстановлению иммунологических показателей и улучшению клинического течения патологии. Так, в ГИЗ на фоне курса комплексной терапии с включением иммуномодулирующей терапии фГП нормализация температурной реакции наблюдалась на четвертые – восьмые сутки, в ГИ4, получавшей в составе комплексной послеоперационной терапии комбинированную терапию с использованием ВВИГ и фГП, на 5–28-е сутки.

Местный гнойно-воспалительный процесс (отек, гиперемия, отделяемое из послеоперационной раны) в ГИЗ купировался через 6–13 дней, в ГИ 4 – через 24–28 дней. Восстановление функции пораженной конечности в ГИЗ наблюдалось на 8–14-е сутки, в ГИ4 – на 26–40-е сутки. В зависимости от сроков поступления в стационар, степени тяжести заболевания, локализации основного процесса пациенты ГИЗ находились на стационарном лечении от 11 до 20 суток, пациенты ГИ4 – от 26 до 41 суток, что связано с купированием септических проявлений заболевания, а именно: регрессом дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений и неврологической симптоматики. В ГИЗ отсутствовали ранние послеоперационные осложнения. В ГИ4 у двух пациентов наблюдались па-



раоссальные флегмоны. В обеих группах детей с ОГО летальность составила 0%.

В ГИ1 у детей с местным неотграниченным и разлитым ОП, получавших комплексное послеоперационное лечение с включением иммуномодулирующей терапии, отмечалась компенсация иммунологических нарушений, уровень субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ достиг значений у условно здоровых детей – 93,7 (92,3; 95,1)% (p < 0,05). В 18 раз относительно показателей до лечения снизился уровень субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ (p < 0,05) (см. рисунок).

В ГИ2 у детей с разлитым ОП с глубокими дефектами системы НГ после курса комплексной послеоперационной терапии с включением фГП также наблюдалось восстановление субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ до значений у условно здоровых детей (p > 0,05) за счет снижения в 82 раза субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ относительно ГС (p < 0,05) (см. рисунок).

В ГИ3 увеличилось содержание основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и снизилось содержание субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до показателей ГС (p_{1,2} < 0,05) (см. рисунок).

В ГИ4 после комплексной терапии с включением ВВИГ и фГП выявлено восстановление количественного баланса субпопуляций, отвечающих за эффекторные функции НГ, до показателей ГС (см. рисунок). Так, отмечено повышение в 1,9 раза основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ – до 97,6 (96,1; 98,5) против 51,7 (32,8; 72,5)% до лечения (p < 0,05) за счет снижения субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ до 1,7 (1,4; 3,3) против 46,8 (21,1; 63,1)% до лечения (p < 0,05) (см. рисунок).

Восстановление рецепторных функций НГ способствовало усилению фагоцитарной и микробицидной функций [18, 19].

Уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови у детей ГИ1 снизились по сравнению со значениями до лечения. Так, уровень IL-6 сократился в 22,8 раза (p < 0,05), уровень TNF-α – в 13,3 раза (p > 0,05) (см. табл. 2). По окончании лечения с включением фГП в ГИ1 наблюдалось снижение значений и нейтрофил-ассоциированных цитокинов до показателей у условно здоровых детей. Так, содержание IL-8 уменьшилось в 1,3 раза – с 8,9 (7,3; 11,7) пг/мл до лечения до 6,9 (1,9; 6,9) пг/мл после лечения (p < 0,05), а содержание IL-18 – в два раза – с 733,0 (576,89; 956,6) пг/мл до лечения до 345,4 (304,0; 442,5) пг/мл после лечения (p < 0,05) (см. табл. 2).

В ГИ2 на фоне иммуномодулирующей терапии фГП наблюдалось купирование воспалительного процесса, о чем свидетельствовало снижение уровня IL-6 в 44 раза (p < 0,05), уровня IL-8 в 1,7 раза (p < 0,05), до показателей ГС, и на столько же уровня TNF-α (p < 0,05). При этом уровень IL-18 практически не изменился и находится в пределах значений у условно здоровых детей (p > 0,05).

В ГИ3 после лечения также зафиксировано снижение уровней IL-6, IL-8, IL-18 до показателей ГС (p₁₋₃ < 0,05). В ГИ4 после лечения только содержание IL-18 умень-

шилось до значений ГС (p > 0,05). Уровень IL-6 не достиг значений ГС (p < 0,05).

В обеих группах детей с ОГО уровень TNF-α после лечения оставался повышенным относительно показателей ГС (p_{1,2} > 0,05). У детей с более тяжелыми проявлениями ОГО (ГИ4 до лечения) уровень IL-8 не увеличился и после лечения не изменился относительно показателей до лечения и ГС (p > 0,05).

Необходимо отметить, что при среднетяжелой и тяжелой формах ОГО после иммуномодулирующей терапии наблюдались те же тенденции в отношении изменения содержания цитокинов, что и при различных формах ОП. При проведении комплексного послеоперационного лечения изменился цитокиновый фон, что дополнительно свидетельствовало об эффективности проводимой иммуномодулирующей терапии наряду с улучшением эффекторных функций НГ, ассоциированных с восстановлением соотношения изучаемых субпопуляций [18, 19].

Обсуждение результатов

Мировой опыт по изучению НГ в норме и патологии демонстрирует необходимость оценки реорганизации иммунофенотипа субпопуляций НГ и ассоциированных с этим функциональных характеристик, установления взаимосвязи данных изменений под влиянием цитокинов, что важно для понимания механизмов формирования адекватного ответа со стороны НГ на инфекционный процесс, диагностики дисфункций НГ, а также для создания новых стратегий таргетного воздействия на измененный функциональный потенциал НГ с целью его восстановления [12, 20–22]. В тренде этих современных реалий применяемый нами комплексный подход к диагностике функционирования НГ позволил дополнить имеющиеся сведения о наличии иммунной недостаточности, ставшей причиной возникновения и прогрессирования ГВЗ, данными о дефектах рецепторной функции, проявляющихся снижением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, дисбалансе нейтрофил-ассоциированных цитокинов. Показано, что детекция поверхностных мембранных рецепторов НГ позволяет информативно и в короткие сроки оценивать эффекторные функции НГ, выявлять их моно- или комбинированные дефекты функционирования, а также прогнозировать тяжесть течения и исход ГВЗ.

Выявленные нарушения с учетом тяжести гнойно-воспалительного процесса при ОП и ОГО позволили разработать инновационные дифференцированные подходы к иммуномодулирующей терапии. Отмечены положительные клинико-иммунологические эффекты моноиммуномодулирующей терапии фГП при ОП разной степени тяжести и ОГО местноочаговой формы (см. табл. 1), а также комбинированной иммуномодулирующей терапии с использованием ВВИГ и фГП при ОГО септикoпиемической формы, что привело к более быстрому разрешению гнойно-воспалительного процесса, сокращению сроков госпитализации, оптимизации антибактериальной терапии,



предупреждению развития осложнений. Достигнутые клинические эффекты сопровождались восстановлением соотношения субпопуляций НГ, их эффекторных функций и баланса сывороточных нейтрофил-ассоциированных цитокинов.

Заключение

В настоящем исследовании нами разработан новый комплексный подход к иммунодиагностике вариативных дисфункций НГ у детей при различных ГВЗ разной степени тяжести. Выявлены различные варианты дефектов НГ при различных ГВЗ. Общей тенденцией являются снижение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ и повышение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ. Степень выраженности этих нарушений, а также дисбаланс нейтрофил-ассоциированных цитокинов IL-6, TNF-α, IL-8 и IL-8 усиливались в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ. Дифференцированная иммуномодулирующая терапия также проводилась с учетом выявленных вариантов дисфункций НГ, вида ГВЗ и степени тяжести ОП и ОГО. В результате ее применения отмечалось восстановление субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ с параллельным снижением субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ, связанное с восстановлением баланса нейтрофил-ассоциированных цитокинов. На этом фоне наблюдались более быстрое разрешение гнойно-воспалительного процес-

са, сокращение сроков госпитализации, оптимизация антибактериальной терапии, предупреждение развития осложнений.

Инновационный подход к комплексной диагностике дисфункций НГ продемонстрировал вариативные особенности нарушений функционирования НГ в зависимости от вида и степени тяжести ГВЗ, что позволило оптимизировать лечебные технологии и разработать дифференцированные подходы к иммуномодулирующей терапии. Основой предложенной дифференцированной тактики моно- или комбинированной иммуномодулирующей терапии стало патогенетически обоснованное использование иммунотропных препаратов в комплексном этиопатогенетическом лечении ГВЗ различной степени тяжести, что способствовало достижению положительных клинико-иммунологических эффектов. Оптимизация диагностических и лечебных технологий способствовала модификации течения ГВЗ разной степени тяжести и профилактике возникновения осложнений на фоне восстановления адекватной работы НГ – первой линии защиты антибактериального иммунитета. 🌟

Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта Приоритет 2030-КубГМУ № 1240022900096-3.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Белокрылов Н.М., Щепалов А.В., Антонов Д.В. и др. К вопросу об остеомиелите и его последствиях у детей: обзор литературы. Пермский медицинский журнал. 2020; 37 (3): 40–57.
2. Thakolkaran N., Shetty A.K. Acute hematogenous osteomyelitis in children. Ochsner J. 2019; 19 (2): 116–122.
3. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 4: 42–44.
4. Оптимизация диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний (инновационные технологии). Практическое руководство / под ред. А.Ш. Ревшвили, В.М. Земскова, А.М. Земскова. СПб: СпецЛит, 2020.
5. Семакин А.С., Разин М.П., Минаев С.В. и др. Современные особенности течения гнойно-септических заболеваний у детей и место иммунозаместительной терапии в их комплексном лечении. Вятский медицинский вестник. 2020; 2 (66): 9–13.
6. Погорелов М.В., Богданов С.Г., Климова С.В. и др. Опыт лечения распространенного гнойного перитонита у детей с использованием отрицательного давления. Педиатрический вестник Южного Урала. 2020; 2: 47–53.
7. Завьялкин В.А., Барская М.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей. Медицинский альманах. 2019; 5–6 (61): 53–57.
8. Cruz Rosas E., Souza M. C., Rosales C., et al. Neutrophils. London: Intechopen limited, 2019.
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 2. Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (1): 7–18.
10. Ugonotti J., Chatterjee S., Thaysen-Andersen M. Structural and functional diversity of neutrophil glycosylation in innate immunity and related disorders. Mol. Aspects Med. 2021; 79: 100882.
11. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. J. Leukoc. Biol. 2013; 93 (2): 185–198.
12. Tamassia N., Bianchetto-Aguilera F., Arruda-Silva F., et al. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the 'dark side of the moon'. Eur. J. Clin. Invest. 2018; 48 (Suppl. 2): e12952.
13. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (6): 124–132.
14. Вахлярская С.С., Костылева М.Н., Боткина А.С. и др. Практические аспекты применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при различных патологиях. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 174–181.
15. Ковалева С.В., Чапурина В.Н., Ломтагидзе Л.В. и др. Синтетический тимический гексапептид в коррекции нарушений антибактериальной иммунной защиты и нормализации профиля провоспалительных цитокинов у иммунокомпрометированных детей с местным неотграниченным острым перитонитом. Инфекция и иммунитет. 2024; 14 (3): 615–622.



16. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
17. Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В. и др. Влияние интраназального применения Имунофана на активность фагоцитов при комплексной терапии экссудативного среднего отита у детей. Медицинская иммунология. 2020; 22 (4): 741–750.
18. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Сравнительное клинко-иммунологическое исследование эффективности комплексного послеоперационного лечения, включающего программы иммуномодулирующей терапии Имунофаном, с традиционными методами послеоперационного ведения детей с различными формами нетипично протекающих острых перитонитов. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (37): 8–19.
19. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чичерев Е.А. и др. Эффективность таргетной моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у иммунокомпрометированных детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 6–14.
20. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils in cancer: two sides of the same coin. J. Immunol. Res. 2015; 2015: 983698.
21. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. Blood. 2016; 127 (18): 2173–2181.
22. Leliefeld P.H.C., Pillay J., Vrisekoop N., et al. Differential antibacterial control by neutrophil subsets. Blood Adv. 2018; 2 (11): 1344–1355.

Innovative Approaches to Complex Immunodiagnosics and Differentiated Immunomodulatory Therapy of Defects in the Functioning of Neutrophil Granulocytes in Purulent Inflammatory Diseases in Children

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, G.A. Chudilova, D.Sc.¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, E.A. Chicherev, V.N. Chapurina, PhD¹, L.V. Lomtatidze, PhD¹, Yu.V. Teterin¹

¹ Kuban State Medical University

² Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

The high frequency of purulent-inflammatory diseases (PID), which are difficult to be treated by traditional treatment, necessitates the search for new immunodiagnostic and immunotherapeutic approaches.

The aim of the study – to develop methods of complex immunodiagnosics and differentiated immunomodulatory therapy of neutrophil granulocytes (NG) functioning defects in purulent-inflammatory diseases (PID) in children.

Material and methods. Children with various PID 5–15 years old were divided into study groups (SG): SG1 – 20 children with local unconfined acute peritonitis (LOP), SG2 – 8 children with spilt peritonitis (SOP), SG3 – 12 children with locally form of acute haematogenous osteomyelitis (LAHO), SG4 – 8 children with septic-pyemic form of acute haematogenous osteomyelitis (SAHO). Comprehensive testing of NG included assessment of the content of NG subpopulations CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, detection of secreted and regulatory functions of NG: levels of serum IL6, TNF- α , IL-8, IL-18. A differentiated immunomodulatory therapy was developed: children from SG1, SG2, SG3 received monoimmunomodulatory therapy with the pharmaceutical drug Imunofan – active substance of which is thymic hexapeptide (fGP), children from SG4 – received combined immunomodulatory therapy: at the first stage - infusion of intravenous immunoglobulins (IVIG), and at the next stage - courses of injections of fGP.

Results. Different NG defects were found in different SGs: decrease in the number of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, subpopulation and increase in the number of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation. The degree of severity of these disorders, as well as the imbalance of neutrophil-associated cytokines IL-6, TNF- α , IL-8, IL-8 worsened depending on the severity of PID. Differentiated immunomodulatory therapy was also carried out taking into account the type of PID and the severity of OP and AHO. As a result of its application quantitative restoration of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation with parallel reduction of NG of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ subpopulation were associated with restoration of neutrophil-associated cytokines balance. Against this background, positive clinical effects were noted: faster resolution of purulent-inflammatory process, reduction of hospitalisation, optimisation of antibiotic therapy, prevention of complications.

Conclusion. The innovative approach to the complex diagnostics of NG dysfunctions allowed to reveal the peculiarities of NG functioning disorders depending on the type and severity of PID, which allowed to optimise treatment technologies and develop differentiated approaches to immunomodulatory therapy. Optimisation of diagnostic and therapeutic technologies allowed to positively modify the course of PID of different severity and to prevent the emergence of complications by restoring the adequate work of NG – the first line of antibacterial immunity protection.

Keywords: neutrophil granulocytes, cytokines, acute hematogenous osteomyelitis, acute peritonitis, immunomodulatory therapy, intravenous immunoglobulins, hexapeptide, children



XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием

МЕДИЦИНА И КАЧЕСТВО

5–6 декабря 2024

Гибридный формат

«Рэдиссон Славянская», гостиница и деловой центр (г. Москва, Площадь Европы, д. 2)



Подробная информация и регистрация на сайте mk.mediexpo.ru

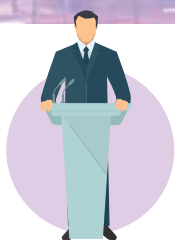
XVII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием – «Медицина и качество – 2024» – главное итоговое мероприятие в системе здравоохранения России. Принять участие в конференции можно в двух форматах: очно или онлайн



Пленарное заседание с участием первых лиц системы здравоохранения



Секционные заседания, стратегические сессии, круглые столы, мастер-классы



Подведение итогов премии «За качество и безопасность медицинской деятельности»



Специализированная выставка медицинских изделий, оборудования, информационных продуктов



Заявка по XVII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицина и качество – 2024» будет представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования

По вопросам участия в программе конференции: ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора: +7 (495) 980-29-35, info@nqi-russia.ru, nqi-russia.ru



Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»: +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru | mediexpo.ru

Реклама



Этиологическая диагностика аллергических заболеваний на примере клинического случая

С.Н. Буйнова, к.м.н.¹, В.М. Шинкарева²

Адрес для переписки: Светлана Николаевна Буйнова, 33s1@rambler.ru

Для цитирования: Буйнова С.Н., Шинкарева В.М. Этиологическая диагностика аллергических заболеваний на примере клинического случая. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (24): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-24-28-31

Специфическое этиологическое тестирование считается неотъемлемой частью диагностики аллергических заболеваний. Молекулярная компонентная диагностика позволяет идентифицировать сенсибилизацию к конкретным аллергенам и, как следствие, проводить персонализированные элиминационные мероприятия и аллерген-специфическую иммунотерапию.

В статье на клиническом примере продемонстрировано значение компонентной диагностики для выявления спектра сенсибилизации и назначения обоснованного этиологического лечения.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, аллергические заболевания, спектр сенсибилизации, элиминация

Введение

Для выбора тактики терапии аллергических заболеваний необходимо не только поставить нозологический диагноз, но и провести специфическую этиологическую диагностику. Этот этап включает сбор аллергологического анамнеза и тестирование *in vivo* и *in vitro* для установления причинно-значимых аллергенов.

Молекулярная компонентная диагностика позволяет идентифицировать сенсибилизацию к конкретным аллергенам и персонализировать элиминационные мероприятия, а также аллерген-специфическую иммунотерапию.

Клинический случай

Пациентку К. пяти лет беспокоили высыпания на коже, выраженный зуд (семь-восемь баллов по визуальной аналоговой шкале), ночные пробуждения из-за зуда три-четыре раза в неделю. Дебют заболевания отмечен в четыре месяца, когда была введена стандартная молочная формула. Конкретные провоцирующие факторы родителями определены не были. При контакте с кошкой появлялись чихание и зуд в носу, при употреблении рыбы (лосось) – анафилаксия в виде одышки, крапивницы, потери сознания. Сезонных симптомов ринита не отмечено. Отец девочки в детстве страдал диатезом. Ребенок периодически получал антигистаминные препараты

второго поколения, топические глюкокортикостероиды, эмоленты с незначительным улучшением.

Объективно обнаружены выраженная сухость кожи, шелушение, участки эритемы и папулезных высыпаний, а также следы от расчесов и корочки (рис. 1). Преимущественная локализация высыпаний – грудь, спина, разгибательные поверхности рук и ног.

Степень тяжести дерматита определена по индексу SCORAD (рис. 2) [1–3]. Его рассчитывали по формуле: $SCORAD = A : 5 + 7B : 2 + C$. В данном случае он составил 78 баллов ($90 : 5 + 7 \times 14 : 2 + 11$). Показатель более 50 баллов соответствует тяжелой степени атопического дерматита.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективных данных установлен предварительный диагноз [1, 4]:

- атопический дерматит, эритемато-сквамозная форма с инфильтрацией, распространенный процесс, тяжелое течение, период обострения;
- аллергический ринит, круглогодичное эпизодическое течение легкой степени тяжести;
- клинически аллергия к рыбе (анафилаксия в анамнезе), шерсти кошки (ринит).

Распространенные кожные высыпания, постоянный прием антигистаминных препаратов, а также ограничение спектра аллергенов для кожного тестирования обусловили необходимость назначения аллергодиагностики *in vitro* [5]. Был проведен тест Allergy



Explorer 2, позволяющий оценить сенсibilизацию к большой группе высокоприоритетных компонентных аллергенов. Краткие результаты представлены в табл. 1. Необходимо отметить, что отрицательному уровню соответствует концентрация иммуноглобулина E (IgE) менее 0,3 kUA/L, первому классу (низкому уровню) – концентрация от 0,3 до 1,0 kUA/L, второму классу (умеренному уровню) – концентрация от 1,0 до 5,0 kUA/L, третьему классу (высокому уровню) – концентрация от 5,0 до 15,0 kUA/L, четвертому классу (очень высокому уровню) – концентрация более 15,0 kUA/L.

Согласно результатам краткого отчета, у пациентки К. имела место сенсibilизация к пыльце деревьев, сорных трав, специям, овощам, плесневым грибам, молоку, рыбе, перхоти домашних животных. Совпадение данных анамнеза с результатами аллергологического обследования явно прослеживалось только для аллергенов рыбы и перхоти домашних животных. В данном случае этиология считается доказанной [5]. Роль сенсibilизации к другим аллергенам была неясной и требовала дальнейшей диагностики. Уровень общего IgE соответствовал верхней границе нормы – 100 МЕ/мл, несмотря на достаточно высокие уровни специфических IgE (третий класс) к пыльце сорных трав, молоку, рыбе и перхоти домашних животных. Известно, что низкие или нормальные значения общего IgE не исключают наличия IgE-опосредованных заболеваний [5–8].

Результаты анализа экстрактов и молекул аллергенов по этиологическим группам оказались положительными.

Пыльца и растительные продукты (табл. 2). Выявлен высокий уровень сенсibilизации к Par j 2 постенницы и низкий уровень сенсibilизации к Bet v 1 березы, Sol t картофеля, Car a паприки и Sin горчицы. Par j 2 – мажорный аллерген постенницы, белок-переносчик липидов (аналог Mal d 3 яблока) [9]. Несмотря на высокий уровень сенсibilизации, аллергия к Par j 2 не была клинически значимой, поскольку постенница практически не произрастает в регионе проживания ребенка и ее пыльца не имеет значения при формировании пыльцевой аллергии.

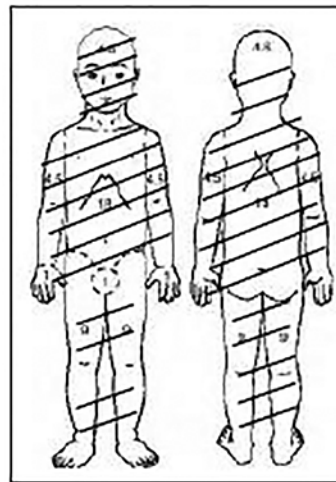
Bet v 1 – мажорный аллерген березы, который относится к PR-10-белкам, часто вызывающим перекрестные реакции с другими гомологами Bet v 1, но при этом ассоциированным с невысоким риском анафилаксии [9]. Аллергия к данному компоненту является показанием для назначения аллерген-специфической иммунотерапии. Поскольку у пациентки К. в анамнезе отсутствовали клинические симптомы в период палинации березы, данную сенсibilизацию расценивали как латентную и рекомендовали дополнительное наблюдение за состоянием в апреле и мае.

Sol t (пататин) – основной аллерген картофеля, проявляющий перекрестную реактивность с основным латексным аллергеном *Hevea brasiliensis* Hev b 7, что объясняет участие картофеля в синдроме «латекс – фрукты» [9]. Для уточнения у данного ребенка роли картофеля в течении атопического дерматита требу-



Рис. 1. Кожные высыпания у пациентки К. пяти лет

А: Площадь поверхности отдельных участков тела у детей старше 2 лет и взрослых



Показатель А = 90%

В: интенсивность клинических проявлений

Способ оценки:

- 0 = отсутствие проявлений
- 1 = легкие проявления
- 2 = умеренные проявления
- 3 = тяжелые проявления

Клинические проявления	Оценка в баллах
Эритема	3
Отек или папулы	3
Мокнутые/корки	2
Расчесы	2
Лихенификация	1
Сухость	3
Итого	14

Показатель В = 14

С: выраженность субъективных симптомов

Отсутствие зуда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильный зуд
Отсутствие нарушений сна	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Очень сильное нарушение сна

Показатель С = 11

Рис. 2. Оценка тяжести атопического дерматита по SCORAD

Таблица 1. Краткий отчет об исследуемой сенсibilизации

Аллерген	Уровень сенсibilизации
Пыльца	
Деревья	1-й класс
Сорняки	3-й класс
Продукты растительного происхождения	
Специи	1-й класс
Овощи	1-й класс
Микроорганизмы	
Плесень и дрожжевые грибы	2-й класс
Продукты животного происхождения	
Молоко	3-й класс
Рыба и морепродукты	3-й класс
Перхоть животных	
Домашние животные	3-й класс



Таблица 2. Сенсibilизация к пыльце и растительным продуктам

Аллерген	Компонент	Концентрация IgE, kUA/L
Пыльца		
Береза повислая	Bet v 1	0,66
	Bet v 2	Менее 0,1
	Bet v 6	Менее 0,1
Постенница	Par j 1	Менее 0,1
	Par j 2	8,55
Картофель	Sol t	0,61
Специи		
Паприка	Cap a	0,71
Горчица	Sin	0,38

Таблица 3. Сенсibilизация к плесени и дрожжевым грибам

Аллерген	Компонент	Концентрация IgE, kUA/L
<i>Malassezia</i>	Mala s 5	Менее 0,1
	Mala s 6	3,48

Таблица 4. Сенсibilизация к продуктам животного происхождения

Аллерген	Компонент	Концентрация IgE, kUA/L	
Коровье молоко	Bos d 4	Менее 0,1	
	Bos d 5	9,04	
	Bos d 8	Менее 0,1	
Рыба:	■ карп	Cyp c 1	9,84
	■ атлантическая треска	Gad m	2,71
		Gad m 1	6,60
	■ лосось	Sal s	1,08
	■ атлантическая скумбрия	Sal s 1	9,42
		Sco s 1	9,96
	■ тунец	Thu a 1	11,74
	■ меч-рыба	Xip g 1	8,01

Таблица 5. Сенсibilизация к перхоти животных

Аллерген	Компонент	Концентрация IgE, kUA/L
Собака	Can f 1	0,89
	Can f 2	7,07
	Can f 3	Менее 0,1
	Can f 4	26,56
	Can f 6	Менее 0,1
	Кошка	Fel d 1
	Fel d 2	Менее 0,1
	Fel d 4	Менее 0,1
	Fel d 7	Менее 0,1

ется проведение элиминационно-провокационных тестов [10].

Выявлены также низкие уровни сенсibilизации к аллергенам паприки Cap a и горчицы Sin, не имеющих клинического подтверждения у пациентки К. Таким образом, у ребенка были выявлены разные группы растительных аллергенов с недоказанным вкладом в течение заболевания.

Плесень и дрожжевые грибы (табл. 3). У девочки выявлена сенсibilизация к циклофилу дрожже-

вых грибов рода *Malassezia* (Mala s 6), что коррелирует с клинической картиной дерматита (см. рис. 1), а именно с синдромом «голова – шея» [11]. Липофильные грибы рода *Malassezia* spp. предпочитают участки кожи, богатые солями железа, а именно кожу головы, шеи, груди, что и отмечается у данного ребенка. Выявление специфических IgE к *Malassezia* в сочетании с клинической картиной требует включения в комплексную терапию атопического дерматита антимикотических препаратов.

Продукты животного происхождения (табл. 4). Выявлен третий класс сенсibilизации к β-лактоглобулину (Bos d 5) – основному сывороточному белку коровьего молока, ответственному за перекрестные реакции на молочные белки других видов млекопитающих [9]. Это один из частых этиологических факторов развития атопического дерматита [1, 10], особенно в младенчестве (высыпания у ребенка появились после введения молочной смеси), поэтому в данном случае показана элиминация молочных продуктов всех видов животных (коров, коз и др.).

Анафилаксия при употреблении рыбы, высокий уровень специфических IgE (третий класс) к парвальбумину различных видов рыб требуют исключения из рациона всех видов рыб, как морских, так и речных. **Перхоть животных** (табл. 5). У пациентки К. выявлена сенсibilизация к перхоти кошки и собаки, при этом молекулярные компоненты различались. Липокалины Can f 1, Can f 2 и Can f 4 составляют подавляющее большинство аллергенов перхоти млекопитающих. Необходимо отметить, что β-лактоглобулин также относится к группе липокалинов, однако перекрестной активности между липокалинами перхоти животных и β-лактоглобулином не описано. Известно, что Can f 1 перекрестно реагирует с липокалином слезы человека Lcp-1, но клиническое значение данной перекрестной реакции пока недостаточно изучено [12].

У пациентки К. обнаружен крайне высокий уровень IgE к утероглобину кошки (Fel d 1), что объясняет клинические симптомы при контакте с животным (чихание и зуд в носу) и является показанием для элиминации аллергена из окружения ребенка. Утероглобины не имеют перекрестных реакций с липокалинами, то есть источники сенсibilизации к кошке и собаке разные.

Проведенное исследование позволило сформулировать клинический диагноз:

- атопический дерматит, эритемато-сквамозная форма, распространенный процесс, тяжелое течение, период обострения;
- аллергия к молоку (β-лактоглобулин), рыбе (парвальбумин), вероятная аллергия к картофелю (Sol t);
- аллергический ринит, средняя степень тяжести, круглогодичное персистирующее течение;
- аллергия к кошке (Fel d 1) и собаке (липокалин);
- анафилаксия на рыбу;
- вероятно латентная сенсibilизация к пыльце березы.

Рекомендованы элиминация молока и молочных продуктов, включая молоко коровы, козы и дру-



гих видов животных (из-за высокой гомологии β-лактоглобулина), любой рыбы, как морской, так и речной, максимальное ограничение контакта с домашними животными (кошками и собаками).

С учетом сенсибилизации к *Malassezia* помимо базисных препаратов для лечения атопического дерматита необходимы антимикотические препараты.

Заключение

Обнаружение специфических IgE позволяет уточнить этиологию заболевания, но ограничение

исследования кратким отчетом или скрининговыми панелями может привести к диагностическим ошибкам и ухудшению качества жизни пациентов из-за необоснованных элиминационных мероприятий. Применение компонентной диагностики способствует уточнению спектра сенсибилизации и, как следствие, назначению этиологической терапии. Однако молекулярное тестирование, как и любой метод диагностики, не является абсолютным и требует корреляции с клинической картиной. 🍌

Литература

1. Атопический дерматит. Взрослые. Дети. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. М., 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2 (дата обращения – 20.04.2024).
2. Schmitt J., Spuls P.I., Thomas K.S., et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 800–807.
3. Карамова А.Э., Чикин В.В., Знаменская Л.Ф., Аулова К.М. Оценка степени тяжести атопического дерматита – стандартизованные индексы тяжести SCORAD и EASI. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022; 98 (3): 53–60.
4. Аллергический ринит. Взрослые. Дети. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация отоларингологов, Союз педиатров России. М., 2020 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1 (дата обращения – 20.04.2024).
5. Аллергология и иммунология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (2): 100080.
7. Stokes J. The relationship between IgE and allergic disease // https://www.uptodate.com/contents/the-relationship-between-ige-and-allergic-disease?search=allergy&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13 (дата обращения – 20.04.2022).
8. Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. *Педиатрия.* 2017; 96 (2): 121–127.
9. Radauer C., Bublin M., Wagner S., et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (4): 847–852.e7.
10. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. М., 2018 // https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf (дата обращения – 20.04.2024).
11. Тамразова О.Б., Глухова Е.А., Тамразова А.В. Особенности течения атопического дерматита с поражением кожи лица и шеи (head and neck). *Медицинский совет.* 2022; 16 (13): 47–53.
12. Hilger C., van Hage M., Kuehn A. Diagnosis of allergy to mammals and fish: cross-reactive vs. specific markers. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17 (9): 64.

Etiological Diagnosis of Allergic Diseases Using a Clinical Case as an Example

S.N. Buynova, PhD¹, V.M. Shinkareva²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital

Contact person: Svetlana N. Buynova, 33s1@rambler.ru

Specific etiological testing is an integral part of the diagnosis of allergic diseases. Molecular component diagnostics makes it possible to identify sensitization to specific allergen molecules, what it possible to carry out personalized elimination measures and allergen-specific immunotherapy.

The article demonstrates the importance of component diagnostics for detecting the spectrum of sensitization and prescribing reasonable etiological treatment using a clinical example.

Keywords: molecular diagnostics, allergic diseases, spectrum of sensitization, elimination



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.su

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармако-терапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



Если у ребенка
бактериальный конъюнктивит

КОМБИНИЛ®

Ципрофлоксацин 0,3%
+ дексаметазон 0,1%

**ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ
В ОЧАГЕ ОСТРОГО
ВОСПАЛЕНИЯ
И БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ИНФЕКЦИИ ГЛАЗ**

- + Бактерицидное действие ципрофлоксацина¹
- + Отсутствие перекрестной резистентности с антибактериальными препаратами других групп²
- + Содержит гидроксипропил-бета-циклодекстрин, обеспечивающий лучшее проникновение дексаметазона во влагу передней камеры глаза³



Способ применения¹:

Взрослым и детям с 2 лет. Бактериальные воспалительные заболевания глаза и его придатков: 1–2 капли каждые четыре–шесть часов. В первые–вторые сутки инстилляций могут производиться каждые два часа. Курс лечения: от 5 до 14 дней.

Единственная в России комбинация в виде водного раствора, содержащая фторхинолон, разрешенная к применению в офтальмологии с двухлетнего возраста*

* В РФ по данным сайта ГРЛС <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>, от 28.05.2024 г.

1. Инструкция по применению препарата Комбинил®. 2. Бердникова Н.Г. Значимость применения ципрофлоксацина в клинической практике. РМЖ, 2007;5:351. 3. Loftsson T, Stefansson E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. Acta Ophthalmol Scand, 2002;4:80(2):144-50.



Если у ребенка
аллергический конъюнктивит

ВИЗАЛЛЕРГОЛ®

Олопатадин 0,2%
Капли глазные 2,5 мл



**1 КАПЛЯ
В ДЕНЬ ПРОТИВ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
КОНЪЮНКТИВИТА**

**Удобство применения:
1 раз в сутки¹**

**Подходит для длительного
применения — до 4 месяцев¹**

**Разрешен к применению
у взрослых и детей старше 2 лет¹**

Способ применения¹:

Лекарственный препарат закапывают по 1 капле 1 раз/сутки в пораженный глаз (глаза).

Курс лечения: до 4 месяцев¹



ЛП-003950
ОТПУСК ПО РЕЦЕПТУ



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Визаллергол®.

Реклама