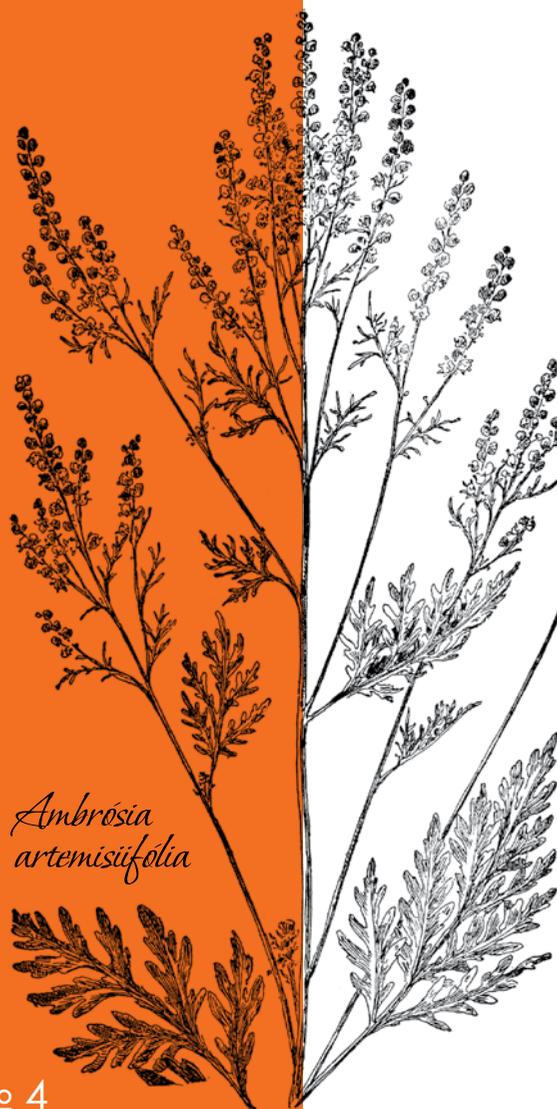


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **51** **ТОМ 19**
2023



АЛЛЕРГОЛОГИЯ
И ИММУНОЛОГИЯ № 4

Оценка встречаемости
пищевой анафилаксии
у российских детей
и обеспеченности
их адреналином

16

Возможности дупилумаба
при лечении детей
с тяжелым
атопическим дерматитом

40

Базовый уход за кожей
с помощью эмолентов
при экземе

46



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

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. 2023.
Том 19. № 51.
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

Научные редакторы номера

Ю.С. СМОЛКИН, профессор, д.м.н.,
С.С. МАСАЛЬСКИЙ, к.м.н.

Руководитель проекта

«Аллергология и иммунология»

А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 51.
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 Editors of the Issue

Yu.S. SMOLKIN, Prof., MD, PhD,
S.S. MASALSKIY, 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.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,
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

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, V.Ye. 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,
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. TABEYEV, 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. NEZNANOV,
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

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,

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

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, Г.А. ЧУДИЛОВА, Е.А. ЧИЧЕРЕВ,
С.В. КОВАЛЕВА, В.Н. ЧАПУРИНА, Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ,
Н.К. БАРОВА, Ю.В. ТЕТЕРИН
Эффективность таргетной моно- и комбинированной
иммунотерапии в комплексном послеоперационном
лечении острого гематогенного остеомиелита
у иммунокомпрометированных детей 6
- С.С. МАСАЛЬСКИЙ, Ю.С. СМОЛКИН
Анализ встречаемости аллергенов, вызывающих
анафилаксию у детей, в разных регионах России 16
- С.С. МАСАЛЬСКИЙ, Ю.В. РАМАЗАНОВА, Ю.С. СМОЛКИН,
О.Ю. СМОЛКИНА, Т.М. ЖЕЛТИКОВА
Оценка эффективности стирки с паром в элиминации
клещей домашней пыли *Pyroglyphidae* 24
- Ю.С. СМОЛКИН, А.С. ПРИЛУЦКИЙ, Ю.А. ЛЫГИНА
Значения и корреляция интерлейкина 4, общего
и специфических иммуноглобулинов Е, индекса SCORAD
у лиц с атопическим дерматитом 32

Клиническая эффективность

- Д.Ш. МАЧАРАДЗЕ, В.А. МУХОРТЫХ, Х.А. ЯНАЕВА
Эффективность дупилумаба при лечении тяжелого
атопического дерматита у детей 40

Лекции для врачей

- Ю.С. СМОЛКИН, С.С. МАСАЛЬСКИЙ
Базовая роль эмолиентов при экземе 46
- И.В. ТАРАСОВА
Фенотипы ринита: возможности дифференциальной
диагностики 56

Contents

Clinical Studies

- I.V. NESTEROVA, G.A. CHUDILOVA, E.A. CHICHEREV,
S.V. KOVALEVA, V.N. CHAPURINA, L.V. LOMTATIDZE,
N.K. BAROVA, Yu.V. TETERIN
Efficiency of Targeted Mono- and Combined
Immunotherapy in Complex Postoperative
Treatment of Acute Hematogenous Osteomyelitis
in Immunocompromised Children
- S.S. MASALSKIY, Yu.S. SMOLKIN
Analysis of the Occurrence of Allergens That Cause Anaphylaxis
in Children in Different Regions of Russia
- S.S. MASALSKIY, Yu.V. RAMAZANOVA, Yu.S. SMOLKIN,
O.Yu. SMOLKINA, T.M. ZHELTIKOVA
Evaluation of the Effectiveness of Steam Washing to Eliminate
House Dust Mites *Pyroglyphidae*
- Yu.S. SMOLKIN, A.S. PRILUTSKIY, Yu.A. LYGINA
Levels and Correlations of Interleukin 4, Total and Specific
Immunoglobulins E, SCORAD Index in Persons
with Atopic Dermatitis

Clinical Efficacy

- D.Sh. MACHARADZE, V.A. MUKHORTYKH, H.A. YANAEVA
Efficacy of Dupilumab in the Treatment of Severe Atopic
Dermatitis in Children

Clinical Lectures

- Yu.S. SMOLKIN, S.S. MASALSKIY
The Primary Role of Emollients in Eczema
- I.V. TARASOVA
Rhinitis Phenotypes: Differential
Diagnosis

АЭМТ

г. Санкт-Петербург

21-22.03.2024

Отель «Санкт-Петербург»,
Пироговская наб., д. 5/2

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе VIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ АССАМБЛЕИ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ, ТРИХОЛОГИИ И ДЕРМАТОЛОГИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АЭМТ – ассамблея по эстетической медицине, трихологии и дерматологии – яркое профессиональное событие в календаре медицинских конгрессов.

Научная часть АЭМТ представлена докторами и кандидатами медицинских наук, авторами передовых технологий международных институтов и лабораторий, направляющих мировое научное развитие в практической дерматовенерологии, косметологии и трихологии.

АЭМТ – это платформа для научных дискуссий, круглых столов, мастер-классов. Это актуальные процессы продвижения инновационных методов и технологий от открытия до реальной практики.

Формат мероприятия: аудиторный

Секции

- Дерматология и косметология: основы рационального взаимодействия
- Место аллергологии на дерматологическом приеме
- Современные подходы к терапии псориаза
- Физиотерапевтические методы лечения дерматологических заболеваний
- Диагностика в трихологии
- Междисциплинарный подход к дерматозам аногенитальной области
- Дерматозы аногенитальной области: реабилитация
- Дерматоскопия нестандартных локализаций
- Новые тенденции в терапии акне
- Дерматозы кожи лица
- Азбука дерматологи

Ассамблея проводится при поддержке: Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
Санкт-Петербургского государственного университета
Фонда «Развитие и Интеграция Искусства и Здоровья»
ООО «АЭМТ сервис» (Санкт-Петербург)

По вопросам участия в ассамблее:
+7 (921) 391-17-05
<https://naemt.ru>





¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет

² Российский
университет дружбы
народов
им. Патриса Лумумбы

Эффективность таргетной моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у иммунокомпрометированных детей

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

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

Для цитирования: 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.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-6-14

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире, в связи с чем разработка новых методов лечения является актуальной.

Цель исследования – оценить клинко-иммунологическую эффективность моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей.

Материал и методы. Проведено клинко-иммунологическое обследование детей в возрасте 8–15 лет с ОГО, в том числе с септико-пиемической формой. Оценивалась рецепторная, фагоцитарная и NADPH-оксидазная активность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) до и после проведения разработанной моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении.

Результаты. Выявлены дисфункции НГ, наиболее выраженные при септико-пиемической форме ОГО, в частности дефекты рецепторной функции, проявляющиеся снижением содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и повышением количества субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ с негативно трансформированными фенотипами, что ассоциируется с нарушением эффекторных функций НГ. Разработаны дифференцированные программы иммунотерапии, демонстрирующие наиболее значимые позитивные клинко-иммунологические эффекты при использовании моноиммунотерапии гексапептидом (ГП) при нарушениях рецепторной и киллинговой функции НГ, а также при комбинированной иммунотерапии с использованием внутривенных иммуноглобулинов и ГП при сочетанных дисфункциях НГ, связанных с нарушением рецепторной функции и дефектами поглощения и переваривания, на фоне септико-пиемической формы ОГО.

Заключение. Патогенетически обоснованное и дифференцированное использование моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном этиопатогенетическом лечении ОГО способствует восстановлению нарушенных механизмов антибактериального иммунитета, в частности адекватного функционирования НГ, и, как следствие, своевременной элиминации патогенов, улучшению клинического течения заболевания.

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



Введение

Гнойно-воспалительные заболевания у детей представляют серьезную медицинскую, экономическую и социальную проблему. По частоте встречаемости они занимают одно из лидирующих мест среди всех болезней детей, что во многом обусловлено возрастными анатомо-физиологическими особенностями детского организма, снижением сопротивляемости бактериальным инфекциям, его низкими компенсаторными возможностями. Гнойно-воспалительные заболевания практически не имеют тенденции к снижению, несмотря на расширение спектра используемых антибактериальных препаратов, улучшение стратегий лечебно-профилактических мероприятий [1, 2].

Серьезной проблемой здравоохранения во всем мире остаются трудно поддающиеся лечению глубокие инфекции, такие как остеомиелит [3, 4]. В структуре гнойно-септических заболеваний последствия острого гематогенного остеомиелита составляют 8,6–12,0%, а среди ортопедической патологии – 3–6% [3]. Распространенность остеомиелита среди детей Краснодарского края на 2016–2021 гг. составляла 15,4 случая на 100 тыс. населения, преобладающей формой был острый гематогенный остеомиелит (ОГО) – 63% [5], что соответствует результатам аналогичных эпидемиологических исследований в Германии, Швеции, США, Южной Кореи [6–9].

Острый гематогенный остеомиелит – острый гнойно-воспалительный процесс костного мозга, кости и подлежащих мягких тканей различной этиологии. В детском возрасте течение ОГО сопровождается различными патологоанатомическими изменениями, приводящими к деформации пораженной кости с дальнейшей хронизацией процесса и инвалидизацией пациента [10]. Трудности при лечении ОГО у детей также связаны с развитием септических осложнений. Среди метастатических поражений внутренних органов первое место занимают поражения легочной ткани. По данным разных авторов, частота этих осложнений колеблется от 7,5 до 20%, летальность при них – от 26 до 50% [11]. Особую трудность представляет лечение детей с ОГО, протекающим нетипично, не поддающимся антибактериальной терапии, с высокой вероятностью возникновения антибиотикорезистентности, что связано с дефектами функционирования в системе нейтрофильных гранулоцитов (НГ), которые играют ведущую роль в иммунопатогенезе заболевания.

Эффекторные функции НГ находятся в прямой зависимости от экспрессии рецепторов CD16 (FcγRIII), CD32 (FcγRII), CD11b (Mac-1/CR3A), CD64 (FcγRI) на поверхности мемbrane НГ, отвечающих за распознавание инфекционного агента, активацию НГ и запуск эффекторных микробицидных функций [12, 13]. В условиях нарушения

работы мембранного рецепторного комплекса НГ наблюдаются недостаточность количественного их прироста в очаге воспаления, снижение числа активно фагоцитирующих клеток с киллинговой активностью, дефектность процессов захвата, неадекватное реагирование микробицидных систем, ассоциированных с дефектами активности NADPH-оксидазы, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, катепсина G, дефенсинов и т.д. Такие дисфункции связаны с отсутствием или дефектами сигналов с мембранных функционально значимых рецепторов [14, 15].

В связи со сказанным ранее необходимым условием улучшения качества медицинской помощи таким пациентам является разработка новых способов лечения ОГО, включающих использование кроме традиционных методов лечения новых методов таргетной иммунотерапии с целью восстановления нормального функционирования НГ и формирования их адекватного иммунного ответа на гнойную бактериальную инфекцию.

Препаратами выбора для проведения иммунотерапии при тяжелых гнойно-септических заболеваниях являются внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), обогащенные антителами классов M и G, обладающие различными иммуномодулирующими свойствами: нейтрализацией и элиминацией микробных патогенов и бактериальных токсинов, активацией системы комплемента, усилением опсонизации и эффективности фагоцитоза НГ. Кроме того, ВВИГ обладают противовоспалительным действием за счет модуляции реакции воспаления, ингибирования провоспалительных цитокинов и стимуляции выработки их антагонистов [16, 17]. Установлены также позитивные клинико-иммунологические эффекты препарата Иммунофан, активной субстанцией которого является гексапептид (ГП) – аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, являющегося синтетическим аналогом естественного гормона тимуса тимопоэтина, при различных гнойно-воспалительных заболеваниях [18]. Препарат оказывает иммунорегуляторное воздействие, связываясь с различными рецепторами на клетках иммунной системы и осуществляя запуск разных программ их функционирования, а также детоксикационное и гепатопротективное воздействие, обеспечивает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений [19, 20]. ГП разрешен к применению у детей с двух лет в комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом, что и явилось основанием для его использования в данном исследовании как в монотерапии, так и в комбинации с ВВИГ.

Цель исследования

Цель – оценить клинико-иммунологическую эффективность моно- и комбинированной иммуно-



терапии в комплексном послеоперационном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей.

Материал и методы

Наблюдали 20 детей с ОГО в возрасте от 8 до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

На основании клинических и лабораторных данных были сформированы две группы, отличающиеся тяжестью течения заболевания и объемом иммунотерапевтического воздействия.

Группа исследования 1 (ГИ1) – 12 иммунокомпрометированных детей, из них одна девочка и 11 мальчиков, с ОГО в первые сутки госпитализации, в последующем получавших в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде моноиммунотерапию препаратом ГП, – группа исследования 1а (ГИ1а).

Группа исследования 2 (ГИ2) – восемь иммунокомпрометированных детей, из них две девочки и шесть мальчиков, с септико-пиемической формой ОГО в первые сутки госпитализации, в дальнейшем получавших в составе комплексного лечения в послеоперационном периоде комбинированную иммунотерапию ВВИГ и ГП, – группа исследования 2а (ГИ2а).

Группу сравнения (ГС) составили 13 условно здоровых детей.

Оценка клинико-иммунологического статуса в группах ГИ1 и ГИ2 проводилась при поступлении в стационар до оперативного вмешательства и до проведения иммунотерапии, а в группах ГИ1а и ГИ2а – через сутки после окончания курса иммунотерапии, перед выпиской из стационара.

Пациентам выполнялся следующий диагностический и лечебный комплекс: общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ), иммунного статуса, пункция заинтересованных суставов, в том числе под ультразвуковым контролем, вскрытие параоссальных флегмон (при необходимости их дренирование) с последующим бактериологическим посевом отделяемого, иммобилизация пораженной конечности, инфузионная терапия, антибактериальная терапия курсами с учетом чувствительности к выделенным микроорганизмам, иммунотерапия.

Для оценки эффективности моно- и комбинированной иммунотерапии определяли содержание субпопуляций и фенотипа НГ – CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и CD16⁺CD64⁺CD32⁺CD11b⁺НГ на проточном цитометре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США), фагоцитарную активность НГ с оценкой количественно активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), процессов захвата (ФЧ, ФИ) и степени завершенности фагоцитарного акта с оценкой переваривающей активности (%П, ИП) по отношению к *Staphylococcus aureus* (штамм № 209).

В NBT-спонтанном тесте (NBTсп.) и в нагрузочном тесте в системе *in vitro* (NBTст.), позволяющем оценить функциональный эффекторный резерв НГ, рассчитывали средний цитохимический индекс и процент формазан-позитивных клеток (СЦИсп., %ФПКсп. и СЦИст., %ФПКст.), по соотношению %ФПК в стимулированном и спонтанном NBT-тестах – коэффициент мобилизации (КМ) – %ФПКст./%ФПКсп. [21].

Проведенное исследование соответствовало стандартам Хельсинкской декларации, было одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Exel 2016 и StatPlus 2010. Применяли методы непараметрической статистики – Me (Q1; Q3), U-критерий Манна – Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар на четвертый (2,5–6,5) день от начала заболевания у пациентов ГИ1 имели место клинические признаки ОГО: острое начало после короткого продромального периода от нескольких часов или одного-двух дней, гипертермия до 39,7–40,0 °С, нарастающий интоксикационный синдром, боли распирающего характера в пораженной конечности, максимально выраженные над очагом воспаления, выраженная болевая контрактура и вынужденное положение конечности. Лабораторно отмечался высокий уровень СРБ – 60 (13–158) 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 ГИ2 клинические проявления ОГО были более тяжелыми. На девятый (7–14) день 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. Септико-пиемическая форма ОГО отмечалась при следующих локализациях остеомиелитического процесса: бедренная кость, кости таза или комбинированное поражение костей таза и бедра. Уровень СРБ был резко повышен – 174 (114–207) мг/л. До госпитализации пять детей из ГИ2 принимали антибактериальные препараты (антибиотик из группы синтетических пенициллинов широкого спектра действия или це-



фалоспорин третьего поколения с ингибитором β-лактамаз).

Ввиду не всегда своевременной обращаемости пациентов, отсроченной постановки диагноза, недооценки тяжести состояния пациентов, неправильной маршрутизации на догоспитальном этапе сроки поступления в стационар после дебюта заболевания варьировались от двух до 16 суток, что приводило к ухудшению как местной картины в ГИ1 и ГИ2, так и общего состояния вплоть до прогрессирования неврологической симптоматики, гемодинамических нарушений и дыхательной недостаточности в ГИ2.

Анализ результатов общего количества лейкоцитов (L) и их морфологии в ГИ1 выявил неадекватный ответ на воспалительный процесс. Показатели лейкоцитов, лимфоцитов (ЛФ) и НГ не отличались от таковых в ГС ($p_{1-3} > 0,05$), однако отмечалось повышение содержания палочкоядерных форм (ПЯЛ) ($p < 0,05$) за счет снижения сегментоядерных форм (СЯЛ) ($p < 0,05$) (табл. 1).

В ГИ2 установлено повышение уровня лейкоцитов ($p < 0,05$), НГ с увеличением доли ПЯЛ ($p_{1-2} < 0,05$) на фоне снижения количества ЛФ ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Обнаружены также общие для всех детей с ОГО дисфункции НГ. В ГИ1 выявлено снижение содержания основной субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ до 83,5 (73,1; 88,3) против 98,0 (96,9; 98,7)% в ГС ($p < 0,05$). Установлено уменьшение в 1,2 раза плотности экспрессии по MFI CD16-рецепторов (до 114,0 (99,4; 116,0) против 132,5 (120,5; 144,5) в ГС ($p < 0,05$)), в 1,9 раза плотности экспрессии по MFI CD32-рецепторов (до 3,0 (2,8; 3,4) против 5,7 (4,4; 6,2) в ГС ($p < 0,05$)) и повышение в 1,8 раза уровня CD11b-рецепторов (до 40,8 (33,1; 40,9) против 22,4 (20,9; 25,7) в ГС ($p < 0,05$)). Кроме того, показано увеличение в 7,4 раза содержания субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ со сниженной в 3,2 раза концентрацией по MFI CD64 (до 2,9 (2,8; 4,1) против 9,3 (9,2; 9,6) в ГС ($p < 0,05$)) и повышенной в 2,6 раза концентрацией по MFI CD11b (до 51,0 (35,1; 54,0) против 19,8 (16,4; 26,9) в ГС ($p < 0,05$)) (рис. 1).

При этом в ГИ1 наблюдалось уменьшение количества активно фагоцитирующих НГ (%ФАН – 51,0 (42,8; 52,6) против 55,7 (54,0; 57,0) в ГС ($p < 0,05$)), нарушение функций захвата (ФЧ – 2,9 (2,7; 3,1) против 4,4 (3,8; 4,7) в ГС ($p < 0,05$)) и процессов киллинга (%П – 41,9 (37,8; 44,8), ИП – 0,6 (0,3; 0,7) против 62,6 (57,9; 62,9) и 1,6 (1,3; 1,9) в ГС соответственно ($p_{1,2} < 0,05$)), обусловленных дефектами рецепторной функции НГ. В ГИ1 также зафиксирована активация NADPH-оксидаз: повышение %ФПКсп. – 12,5 (4,8; 21,0) против 2,0 (1,0; 3,7)% в ГС ($p_{1,2} < 0,05$), СЦИсп. – 0,37 (0,12; 0,62) против 0,09 (0,06; 0,11) в ГС ($p_{1,2} < 0,05$) без сохранения резервных возможностей при дополнительной ан-

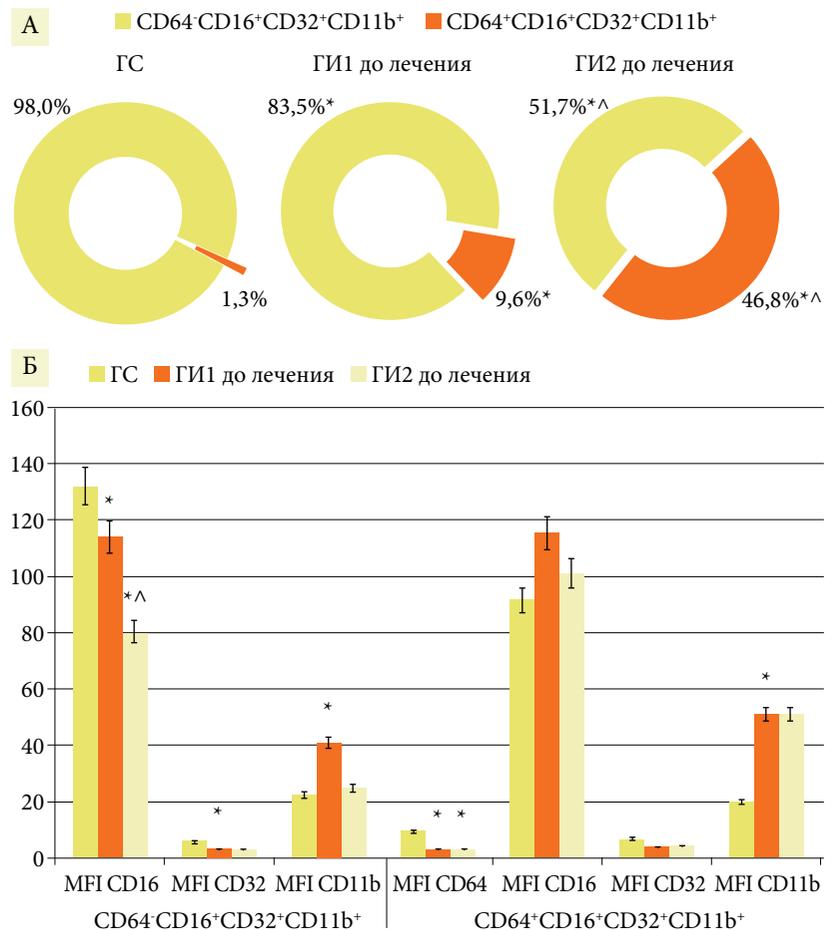
Таблица 1. Содержание лейкоцитов у детей с острым гематогенным остеомиелитом, Ме (Q1; Q3)

Показатель	ГИ1 (n = 12)	ГИ2 (n = 8)	ГС (n = 13)
L, 10 ⁹ /л	6,3 (6,0; 7,0)	10,0 (9,0; 16,0)*^	4,6 (4,1; 6,2)
ЛФ, %	42,0 (34,0; 45,0)	18,5 (18,0; 29,0)*^	37,3 (33,4; 38,5)
ЛФ, 10 ⁹ /л	2,1 (1,9; 3,0)	1,9 (1,7; 3,2)	2,5 (2,4; 2,5)
НГ, %	49,5 (40,8; 54,8)	71,0 (67,5; 81,5)*^	57,8 (54,3; 59,8)
НГ, 10 ⁹ /л	3,1 (2,3; 3,7)	8,5 (6,8; 14,1)*^	2,7 (2,6; 3,3)
СЯЛ, %	44,0 (38,5; 49,5)*	66,0 (61,0; 69,5)*^	55,5 (54,1; 58,0)
ПЯЛ, %	7,0 (5,0; 7,0)*	8,0 (7,0; 9,3)*^	2,5 (1,0; 3,5)
МОН, %	7,0 (5,0; 10,0)	7,0 (3,8; 9,3)*	4,0 (3,3; 5,8)
ЭОЗ, %	3,0 (2,0; 6,0)	4,0 (2,0; 6,0)	3,5 (3,0; 4,0)

* Отличие показателей исследуемых групп с острым гематогенным остеомиелитом от показателей группы сравнения, $p < 0,05$.

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

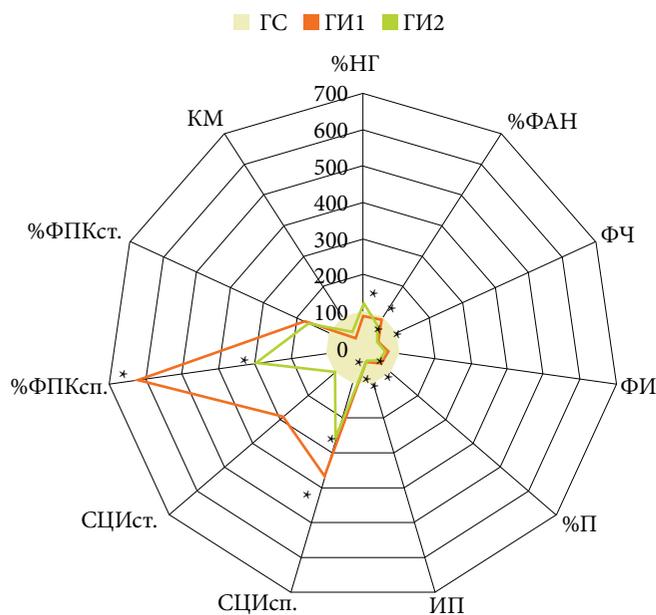
Примечание: МОН – моноциты; ЭОЗ – эозинофилы.



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

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

Рис. 1. Изменения содержания субпопуляций НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ (А) и их фенотипа (Б) у пациентов с острым гематогенным остеомиелитом до лечения



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

Рис. 2. Показатели фагоцитарной функции и NADPH-оксидазной активности НГ у детей с острым гематогенным остеомиелитом

тигенной нагрузке *in vitro* в NBT-стимулированном тесте (%ФПКст. – 7,5 (5,5; 14,0) против 4,3 (2,5; 10,0)% в ГС ($p_{1,2} < 0,05$), СЦИст. – 0,46 (0,14; 0,75) против 0,16 (0,08; 0,29) в ГС ($p_{1,2} < 0,05$)) (рис. 2). В ГИ2 отмечались еще более глубокие нарушения функционирования НГ. Так, показано снижение в 1,9 раза по отношению к значениям ГС и в 1,6 раза по сравнению с ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$) НГ субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ – до 51,0 (32,8; 79,5)%. При этом значительно увеличилась доля НГ субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ – до 46,8 (21,1; 63,1)%, что в 36 раз оказалось выше значений в ГС ($p < 0,05$) и в 4,9 раза – в ГИ1 (см. рис. 1А). Выявлены также изменения фенотипа: более выраженное снижение плотности экспрессии по MFI CD16-рецепторов – до 80,3 (46,3; 97,4), что было в 1,6 раза больше, чем в ГС ($p < 0,05$), и в 1,4 раза, чем в ГИ1 ($p < 0,05$), в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и в 3,3 раза снижение плотности экспрессии по MFI CD64-рецепторов – до 2,83 (2,70; 3,10) против 9,30 (9,20; 9,60) в ГС ($p < 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ (см. рис. 1Б). При оценке фагоцитарной функции в ГИ2 отмечено сокращение %ФАН в 1,4 раза по отношению к показателям ГС и в 1,2 раза по отношению к показателям ГИ1 – до 41,0 (39,8; 42,3)% ($p_{1,2} < 0,05$), а также ФЧ, характеризующего процесс захвата *S. aureus*, в 2,3 раза по отношению к показателям ГС и 1,5 раза по отношению к показателям ГИ1 ($p_{1,2} < 0,05$). Было также зафиксировано значительное уменьшение %П – до 37,9 (37,5; 42,4) против 62,6 (57,9; 62,9) в ГС ($p < 0,05$) и 41,9 (37,8; 44,8) в ГИ1 ($p > 0,05$) (см. рис. 2). При этом наблюдалось истощение микробицидной NADPH-оксидазной активности НГ, о чем свидетельствовали умеренно повышенные уровни %ФПКсп., СЦИсп. и отсутствие ответа на дополнительную антигенную нагрузку в NBTст.-тесте (см. рис. 2).

Разные по степени выраженности комбинированные дефекты функционирования НГ у детей с ОГО в ГИ1 и ГИ2 послужили основанием для разработки двух дифференцированных программ моно- и комбинированной иммунотерапии, нацеленных на коррекцию (рис. 3).

Дети в ГИ1 получали ИП в дозе 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно в течение трех дней, далее – три дня через каждые 48 часов, затем четыре дня ежедневно, всего десять инъекций при курсовой дозе 450 мкг. Дети в ГИ2 получали ВВИГ, обогащенные иммуноглобулином G (IgG), в дозе 0,4–0,8 г/кг массы тела со скоростью 8–10 капель/мин через инфузomat один раз в день, курс – три инфузии, и ИП 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно в течение трех дней, далее – три раза через каждые 48 часов, затем четыре раза каждые 24 часа. Всего десять инъекций, курсовая доза – 450 мкг.

Применение ИП в комплексе со стандартным лечением сопровождалось позитивными клиническими эффектами и восстановлением иммунологических показателей, характеризующих функцию НГ. Так, в ГИ1а отмечалось увеличение содержания основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и снижение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ до показателей ГС ($p_{1,2} < 0,05$). В ГИ1 также наметилась выраженная тенденция к восстановлению трансформированного фенотипа в виде повышения по MFI CD16 ($p > 0,05$) и снижения по MFI CD11b ($p > 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и повышения по MFI CD64 ($p > 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ (табл. 2).

Дети в ГИ1 получали ИП в дозе 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно в течение трех дней, далее – три дня через каждые 48 часов, затем четыре дня ежедневно, всего десять инъекций при курсовой дозе 450 мкг. Дети в ГИ2 получали ВВИГ, обогащенные иммуноглобулином G (IgG), в дозе 0,4–0,8 г/кг массы тела со скоростью 8–10 капель/мин через инфузomat один раз в день, курс – три инфузии, и ИП 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно в течение трех дней, далее – три раза через каждые 48 часов, затем четыре раза каждые 24 часа. Всего десять инъекций, курсовая доза – 450 мкг.

Применение ИП в комплексе со стандартным лечением сопровождалось позитивными клиническими эффектами и восстановлением иммунологических показателей, характеризующих функцию НГ. Так, в ГИ1а отмечалось увеличение содержания основной субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ и снижение субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ до показателей ГС ($p_{1,2} < 0,05$). В ГИ1 также наметилась выраженная тенденция к восстановлению трансформированного фенотипа в виде повышения по MFI CD16 ($p > 0,05$) и снижения по MFI CD11b ($p > 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и повышения по MFI CD64 ($p > 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ (табл. 2).

Дети с ОГО	Дети с септико-пиемической формой ОГО	
Иммуномодулирующая терапия препаратом ИП в дозе 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно 3 дня подряд, далее 3 дня через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа. Курсовая доза 450 мкг, 10 инъекций	ВВИГ, обогащенные IgG, 0,4–0,8 г/кг массы тела, вводить внутривенно, капельно через инфузomat 1 раз в сутки, медленно, со скоростью 8–10 капель/мин, на курс 3 инфузии	Иммуномодулирующая терапия препаратом ИП в дозе 45 мкг/мл внутримышечно ежедневно 3 дня подряд, далее 3 дня через каждые 48 часов, далее 4 дня каждые 24 часа. Курсовая доза 450 мкг, 10 инъекций

Рис. 3. Разработанные программы моно- и комбинированной иммунотерапии, включенные в комплексное послеоперационное лечение иммунокомпрометированных детей с различной степенью тяжести острого гематогенного остеомиелита



Таблица 2. Содержание и фенотип субпопуляций НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ до и после применения моно- и комбинированной иммунотерапии у детей с острым гематогенным остеомиелитом, Ме (Q1; Q3)

Показатель	ГИ1 до лечения (n = 12)	ГИ1а после стандартной терапии и ГП (n = 12)	ГИ2 до лечения (n = 8)	ГИ2а после стандартной терапии, ВВИГ и ГП (n = 8)	ГС (n = 13)
CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺					
НГ, %	83,5 (73,1; 88,3)*	94,2 (94,1; 96,9)#	51,7 (32,8; 72,5)*^	97,6 (96,1; 98,5)♦	98,0 (96,9; 98,7)
MFI CD16	114,0 (99,4; 116,0)*	117,0 (114,0; 121,0)	80,3 (46,3; 97,4)*^	127,0 (105,3; 147,3)♦	132,5 (120,5; 144,5)
MFI CD32	3,0 (2,8; 3,4)*	3,40 (2,30; 3,73)*	2,9 (2,5; 4,5)	3,90 (2,78; 4,84)♦	5,7 (4,4; 6,2)
MFI CD11b	40,8 (33,1; 40,9)*	36,2 (33,5; 39,9)*	24,8 (12,9; 31,9)	41,6 (35,1; 51,1)*♦	22,4 (20,9; 25,7)
CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺					
НГ, %	9,6 (6,7; 20,0)*	1,5 (0,5; 3,1)#	46,8 (21,1; 63,1)*^	1,7 (1,4; 3,3)^	1,3 (0,4; 1,6)
MFI CD64	2,92 (2,80; 4,10)*	5,5 (3,3; 6,1)*	2,83 (2,70; 3,10)*	4,3 (3,9; 5,3)*♦	9,3 (9,2; 9,6)
MFI CD16	115,4 (72,1; 138,5)	99,1 (76,4; 107,0)	101,0 (84,6; 126,5)	79,1 (70,2; 84,8)	91,5 (82,2; 106,5)
MFI CD32	3,8 (3,6; 5,0)	4,42 (3,90; 7,00)	4,05 (3,30; 5,70)	7,9 (5,6; 8,9)	6,5 (5,0; 8,9)
MFI CD11b	51,0 (35,1; 54,0)*	49,4 (42,5; 51,4)*	28,1 (13,8; 38,7)	38,3 (36,1; 41,7)*	19,8 (16,4; 26,9)

* Отличие показателей исследуемых групп с ОГО от показателей группы сравнения, p < 0,05.

Различия между показателями до (ГИ1) и после лечения (ГИ1а).

^ Различия между показателями до лечения ГИ1 и ГИ2, p < 0,05.

♦ Различия между показателями до (ГИ2) и после лечения (ГИ2а), p < 0,05.

Таблица 3. Показатели фагоцитарной функции и NADPH-оксидазной активности НГ у детей с острым гематогенным остеомиелитом, Ме (Q1; Q3)

Показатель	ГИ1 до лечения (n = 12)	ГИ1а после стандартной терапии и ГП (n = 12)	ГИ2 до лечения (n = 8)	ГИ2а после стандартной терапии, ВВИГ и ГП (n = 8)	ГС (n = 13)
%ФАН	51,0 (42,8; 52,6)*	66,0 (58,0; 71,0)#	41,0 (39,8; 42,3)*^	59,5 (55,5; 61,5)♦	55,7 (54,0; 57,0)
ФЧ	2,9 (2,7; 3,1)*^	3,9 (3,3; 4,4)#	1,9 (1,7; 2,3)*	3,6 (3,0; 3,9)♦	4,4 (3,8; 4,7)
ФИ	1,8 (1,2; 2,1)	2,4 (2,0; 2,7)	1,6 (1,4; 2,3)	1,9 (1,5; 2,4)	2,5 (1,8; 3,3)
%П	41,9 (37,8; 44,8)*	58,8 (57,4; 60,6)#	37,9 (37,5; 42,4)*	46,9 (42,5; 50,6)*♦	62,6 (57,9; 62,9)
ИП	0,6 (0,3; 0,7)*	1,3 (1,1; 1,4)#	0,6 (0,44; 0,81)*	0,9 (0,9; 1,2)*♦	1,6 (1,3; 1,9)
Спонтанный тест NBT					
%ФПКсп.	12,5 (4,8; 21,0)*	9,1 (5,8; 11,0)	6,0 (3,8; 8,0)*	3,5 (2,3; 5,5)	2,0 (1,0; 3,7)
СЦИсп.	0,37 (0,12; 0,62)*	0,30 (0,22; 0,42)*	0,27 (0,10; 0,40)*	0,16 (0,10; 0,20)	0,09 (0,06; 0,11)
Стимулированный тест NBT					
%ФПКст.	7,5 (5,5; 14,0)	10,5 (7,5; 14,0)	7,0 (4,0; 9,0)	10,5 (8,3; 12,0)	4,3 (2,5; 10,0)
СЦИст.	0,46 (0,14; 0,75)	0,41 (0,34; 0,65)	0,16 (0,13; 0,39)	0,49 (0,41; 0,58)♦	0,16 (0,08; 0,29)
КМ (%ФПКст./%ФПКсп.)	0,6 (0,1; 2,2)	1,2 (1,1; 2,3)	1,00 (0,54; 1,30)	2,50 (2,10; 4,01)♦	1,9 (1,5; 2,5)

* Отличие показателей исследуемых групп с ОГО от показателей группы сравнения, p < 0,05.

Различия между показателями до (ГИ1) и после лечения (ГИ1а).

^ Различия между показателями до лечения ГИ1 и ГИ2, p < 0,05.

♦ Различия между показателями до (ГИ2) и после лечения (ГИ2а), p < 0,05.

После курса комплексного лечения с включением ГП в ГИ1а отмечено повышение в 1,3 раза %ФАН (p < 0,05), ФЧ – 3,9 (3,3; 4,4) против 2,9 (2,7; 3,1) (p < 0,05) и, что особенно важно, восстановление %П до показателей ГС – 58,8 (57,4; 60,6) против 41,9 (37,8; 44,8)% до лечения (p < 0,05) (табл. 3). Кроме того, в ГИ1а на фоне терапии с включением ГП продемонстрировано адекватное повышение активности NADPH-оксидаз с восстановлением

ответа на дополнительную антигенную нагрузку в NBT-стимулированном тесте (см. табл. 3).

В ГИ2а у находившихся на комплексной терапии с включением ВВИГ и ГП выявлено восстановление количественного баланса субпопуляций, отвечающих за эффекторные функции НГ, до показателей ГС (см. табл. 2).

Так, отмечено повышение в 1,9 раза доли основной субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺



Таблица 4. Клиническая эффективность моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении детей с острым гематогенным остеомиелитом, Ме (Q1; Q3)

Группа	Длительность госпитализации, койко-дни	Длительность температурной реакции, дни	Срок санации гнойного очага, дни	Срок восстановления функции в пораженной конечности, дни	Летальность, %
ГИ1а	11,0 (11,0; 20,0)	5,0 (4,0; 8,0)	9,0 (6,0; 13,0)	11,0 (8,0; 14,0)	0
ГИ2а	36,0 (26,0; 41,0)*	22,0 (9,0; 25,0)*	27,0 (24,0; 28,0)*	37,0 (26,0; 40,0)*	0

* Различия между показателями после лечения ГИ1а и ГИ2а, $p < 0,05$.

(до 97,6 (96,1; 98,5) против 51,7 (32,8; 72,5)% до лечения ($p < 0,05$)) за счет снижения доли субпопуляции НГ CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ (до 1,7 (1,4; 3,3) против 46,8 (21,1; 63,1) до лечения ($p < 0,05$)). В субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ наблюдалась нормализация плотности экспрессии по MFI CD16 и CD32 ($p_{1,2} < 0,05$), сниженной до лечения, до значений ГС, а также тенденция к повышению MFI CD64 ($p > 0,05$) в субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺, при этом в обеих субпопуляциях сохранялся повышенный уровень по MFI CD11b (см. табл. 2).

Восстановление рецепторных функций НГ способствовало усилению фагоцитарной и микробицидных функций. Было показано увеличение в 1,5 раза %ФАН, в 1,9 раза ФЧ (до значений ГС ($p_{1,2} < 0,05$)), в 1,2 раза %П, в 1,5 раза ИП ($p_{1,2} > 0,05$) (по сравнению с показателями до лечения). При этом отмечалось восстановление микробицидной функции НГ как в спонтанном, так и в стимулированном NBT-тестах (см. табл. 2)

Включение программ моно- и комбинированной иммунотерапии в комплексное послеоперационное лечение детей с ОГО и септико-пиемическими формами ОГО способствовало восстановлению иммунологических показателей и улучшению клинического течения патологии. Так, в ГИ1а после курса комплексной терапии с включением иммуномодулирующей терапии ГП нормализация температурной реакции наблюдалась на четвертые – восьмые сутки, в ГИ2а после комплексной послеоперационной терапии с добавлением комбинированной терапии с использованием ВВИГ и ГП – на 5–28-е сутки (табл. 4).

Местный гнойно-воспалительный процесс (отек, гиперемия, отделяемое из послеоперационной раны) у пациентов в ГИ1а купировался на 6–13-е сутки, в ГИ2а – на 24–28-е. Восстановление функции в пораженной конечности у детей ГИ1а наблюдалось на 8–14-е сутки, в ГИ2а – на 26–40-е. В зависимости от сроков поступления в стационар, степени тяжести заболевания, локализации основного процесса дети ГИ1а находились на стационарном лечении от 11 до 20 суток, дети ГИ2а – от 26 до 41 суток, что связано с купированием септических проявлений заболевания, а именно с регрессом дыхательной недостаточности, гемодинамических нарушений и неврологической симптоматики. В ГИ1а у детей отсут-

ствовали ранние послеоперационные осложнения, в ГИ2а у двух пациентов наблюдались параоссальные флегмоны. В обеих группах летальность составила 0%.

Обсуждение

Получены данные о существовании до начала заболевания иммунной недостаточности, ставшей причиной возникновения и прогрессирования очага поражения в костной ткани при хроническом остеомиелите [22]. Ранее у детей с ОГО нами были выявлены общие дисфункции клеточного звена иммунной системы: снижение количества Т-лимфоцитов с параллельным уменьшением доли Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток на фоне неменяющегося содержания В-лимфоцитов. Установлено также, что при ОГО уровень иммуноглобулинов основных классов не меняется и не отличается от показателей условно здоровых детей или снижен [23], что свидетельствует о нарушении антибактериального иммунитета. Полученные данные отчасти совпадают с тенденциями, отмечаемыми другими авторами у детей с ОГО других возрастных групп [24, 25]. Результаты настоящего исследования позволили выявить дисфункцию НГ, наиболее выраженную при септико-пиемической форме ОГО, в частности дефекты рецепторной функции, проявляющиеся снижением содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ и повышением содержания субпопуляции CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ с негативно трансформированными фенотипами, что ассоциируется с нарушением эффекторных функций НГ.

С учетом иммунопатогенеза ОГО нами были разработаны дифференцированные программы иммунотерапии, демонстрирующие наиболее значимые позитивные клинико-иммунологические эффекты при использовании моноиммунотерапии ГП при нарушениях рецепторной и киллинговой функции НГ, при комбинированной иммунотерапии с использованием ВВИГ и ГП при сочетанных дисфункциях НГ, связанных с нарушениями рецепторной функции и дефектами поглощения и переваривания, на фоне септико-пиемической формы ОГО. Данный подход отражает таргетное иммуномодулирующее влияние на дефектно-



функционирующие НГ и способствует коррекции выявленных нарушений, а также более быстрой регенерации тканей, поврежденных остеомиелитическим процессом, что оптимизирует лечение больных с ОГО.

Заключение

Получены позитивные клинико-иммунологические эффекты иммунотерапии в комплексном послеоперационном лечении детей с ОГО, демонстрирующие целесообразность использования иммуномодулирующей таргетной терапии для коррекции дефектной функции НГ – моноиммунотерапии Имунофаном, а при развитии септико-пиемической формы ОГО и выраженной дисфункции НГ – комбинированной иммунотерапии с включением ВВИГ и Имунофа-

на. Патогенетически обоснованное использование иммуотропных препаратов в комплексном этиопатогенетическом лечении ОГО способствует восстановлению нарушенных механизмов антибактериального иммунитета и, как следствие, своевременной элиминации патогенов, улучшению клинического течения заболевания, а также будет препятствовать хронизации воспалительного процесса и усугублению дисфункции НГ. 🌟

Финансирование

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Thakolkaran N., Shetty A.K. Acute hematogenous osteomyelitis in children. Ochsner J. 2019; 19 (2): 116–122.
5. Чичерев Е.А., Барова Н.К., Тараканов В.А. и др. Эпидемиология острого гематогенного остеомиелита у детей в Краснодарском крае. Российский педиатрический журнал. 2023; 26 (S3): 64–65.
6. Walter N., Bärtil S., Alt V., Rupp M. The epidemiology of osteomyelitis in children. Children. 2021; 8 (11): 1000.
7. Kim J., Lee M.U., Kim T.-H. Nationwide epidemiologic study for pediatric osteomyelitis and septic arthritis in South Korea. Medicine. 2019; 98 (17): e153554.
8. Okubo Y., Nochioka K., Testa M. Nationwide survey of pediatric acute osteomyelitis in the USA. J. Pediatr. Orthop. B. 2017; 26 (6): 501–506.
9. Von Heideken J., Benne R., Eriksson M., Hertting O. A 10-year retrospective survey of acute childhood osteomyelitis in Stockholm, Sweden. J. Paediatr. Child Health. 2020; 56 (12): 1912–1917.
10. Эшонова Т.Д. Острый гематогенный остеомиелит у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (2): 146–152.
11. Маматов А.М. Лечение легочных осложнений при остром гематогенном остеомиелите у детей. Здоровье матери и ребенка. 2013; 5: 111–113.
12. Cruz Rosas E., Souza M.C., Rosales C., et al. Neutrophils. London: Intechopen limited, 2019.
13. 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.
14. 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.
15. Klebanoff S.J., Kettle A.J., Rosen H., et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. Leukoc. Biol. 2013; 93 (2): 185–198.
16. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97 (6): 124–132.
17. Вахлярская С.С., Костылева М.Н., Боткина А.С. и др. Практические аспекты применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при различной патологии. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (2): 174–181.
18. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Чапурина В.Н. и др. Сравнительное клинико-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. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
20. Кологринова 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.
21. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В. и др. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. Краснодар, 2017.
22. Абуджазар У.М., Альходжаев С.С., Жанкин Б.А. и др. Хронический остеомиелит и его клиничко-иммунологическая характеристика. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2014; 1: 246–248.
23. Чудилова Г.А., Чичерев Е.А., Тетерин Ю.В. и др. Клиничко-иммунологическая эффективность иммуномодулирующего гексапептида аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин в комплексном послеоперационном лечении детей с острым остеомиелитом. Российский иммунологический журнал. 2023; 26 (4): 679–688.
24. Бердиярова Ш.Ш., Юсупова Н.А. Особенности иммунометаболических нарушений, иммунологической реактивности при гематогенных остеомиелитах. Вестник науки и образования. 2021; 5 (108): 29–32.
25. Жиронкин Р.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В. и др. Иммуные нарушения при остром гематогенном остеомиелите у детей. Ученые записки Орловского государственного университета. 2014; 2 (7): 145–146.

Efficiency of Targeted Mono- and Combined Immunotherapy in Complex Postoperative Treatment of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Immunocompromised Children

I.V. Nesterova, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, G.A. Chudilova, DBS¹, E.A. Chicherev¹, S.V. Kovaleva, MD, PhD¹, V.N. Chapurina, PhD¹, L.V. Lomtadze, PhD¹, N.K. Barova, PhD¹, Yu.V. Teterin¹

¹ Kuban State Medical University

² Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

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

Acute hematogenous osteomyelitis (AHO) remains a serious health problem worldwide, and therefore the development of new treatment methods is urgent.

Purpose of the study – to evaluate the clinical and immunological effectiveness of mono- and combined immunotherapy in the postoperative complex treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children.

Material and methods. A clinical and immunological study of children with AHO aged 8–15 years, including those with the septicopyemic form, was carried out. The receptor, phagocytic and NADPH oxidase activity of neutrophil granulocytes (NG) was assessed before and after the developed mono- and combination immunotherapy in complex postoperative treatment.

Results. The results of the study made it possible to identify NG dysfunctions, which are most pronounced in the septicopyemic form of AHO, in particular, defects in receptor function, manifested by a decrease in the content of the subpopulation CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG and an increase in the number of CD64⁺CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG with negatively transformed phenotypes, which are associated with impaired NG effector functions. Differentiated immunotherapy programs have been developed that demonstrate the most significant positive clinical and immunological effects when using monoimmunotherapy with hexapeptide (HP) for disorders of the receptor and killing functions of NG, and combined immunotherapy using intravenous immunoglobulins and HP for combined dysfunctions of NG associated with impaired receptor function and defects in absorption and digestion, against the background of the septic-pyemic form of AHO.

Conclusion. The pathogenetically substantiated and differentiated use of mono- and combined immunotherapy in the complex etiopathogenetic treatment of AHO contributes to the restoration of impaired mechanisms of antibacterial immunity, in particular the adequate functioning of NG, and, as a consequence, the timely elimination of pathogens and improvement of the clinical course of diseases.

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

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



Диалог с экспертом



1000+ онлайн-участников

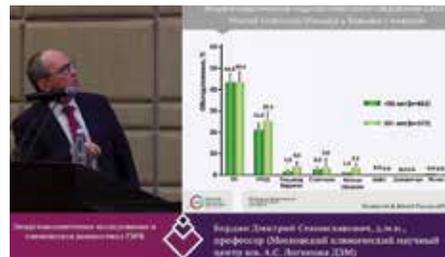


Изображения в 2 окнах (презентация, спикер)



700+ просмотров записи вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу





¹ Медицинский университет «Реавиз», Москва

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства

Анализ встречаемости аллергенов, вызывающих анафилаксию у детей, в разных регионах России

С.С. Масальский, к.м.н.¹, Ю.С. Смолкин, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Сергей Сергеевич Масальский, masalsky@live.com

Для цитирования: Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Анализ встречаемости аллергенов, вызывающих анафилаксию у детей, в разных регионах России. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 16–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-16-23

В России распространенность анафилаксии и ее аллергенные триггеры остаются малоизученными. При этом региональные особенности аллергенного спектра определяют различия проявлений патологии.

Цель – оценить частоту выявления анафилактогенов в России в зависимости от возраста больных и влияние аллергологического обследования на пищевые ограничения.

Материал и методы. Проведено онлайн-анкетирование 341 участника пациентских сообществ, у детей которых в анамнезе имели место острые тяжелые аллергические реакции на пищевые аллергены (анафилактогены) с вовлечением двух органов-мишеней и более.

Результаты. В исследуемой когорте ($n = 341$) преобладали мальчики – 59,8% ($p < 0,05$), соответственно девочек было 40,2%.

Средний возраст больных составил 5 [3; 8] лет. В зависимости от возраста пациенты с анафилаксией были распределены следующим образом: до трех лет (включительно) – 33,1%, с четырех до шести лет (включительно) – 32,0%, с семи до 11 лет – 24,0%, 12 лет и старше – 10,9%. Клинические симптомы пищевой анафилаксии со стороны кожи отмечены у 90,3% детей, дыхательной системы – у 69,5%, желудочно-кишечного тракта – у 55,4%, сердечно-сосудистой системы и мозга – у 30,2%.

Согласно данным опроса, в России в перечень аллергенов, вызвавших анафилаксию, вошли молоко – 54,8%, яйца – 41,6%, рыба – 25,9%, древесные орехи – 23,8%, пшеница – 17,6%, другие морепродукты – 8,8%. Остальные аллергены были не установлены. Не употребляли из-за страха развития аллергической реакции молоко – 4,7%, яйца – 8,8%, пшеницу – 4,4%, рыбу – 19,7%, моллюски и креветки – 56,2%, древесные орехи – 37,0%.

Мультиплексные анализы достоверно повышали осведомленность об аллергенных триггерах и позволяли уменьшить количество пациентов, ограничивающих себя в питании. После проведения многокомпонентного теста резко снижалась частота неясных реакций на продукты, которые ранее не были введены в пищу: для морепродуктов – с 81,2 до 15,7%, для арахиса – с 79,7 до 18,8%, для древесных орехов – с 79,4 до 18,3% с достоверными различиями во всех случаях ($p = 0,0001$).

На показатели частоты использования мультиплексной молекулярной диагностики достоверно влиял возраст пациентов. Так, в возрасте от нуля до трех лет обследованы 16,9% детей, с четырех до шести лет – 39,4%, с семи до 11 лет – 32,4%, 12 лет и старше – 11,3% детей ($p = 0,035$).

Обеспеченность пациентов адреналином составила 27,6%. Эпинефрин в ампулах был в наличии у 19,6%, в автоинъекторе – у 5,6%. Еще 2,4% не указали форму выпуска лекарства.

Выводы. В Российской Федерации анафилаксия остается плохо изученной проблемой. Спектр аллергенов существенно отличается от таковых в других странах.

Существует потребность в более тщательном изучении региональных особенностей встречаемости анафилактогенов.

Использование мультиплексных тестов необходимо для диагностики причин острых анафилактических реакций и профилактики неоправданных пищевых ограничений.

Ключевые слова: анафилаксия, дети, аллергены, обеспеченность адреналином, мультиплексные анализы



Введение

Анафилаксия представляет серьезную угрозу жизни. В настоящее время эта проблема охватывает все больше взрослых и детей в разных регионах мира. Кроме того, повышается частота встречаемости анафилаксии в раннем детском возрасте [1].

Глобальная заболеваемость анафилаксией составляет от 50 до 112 на 100 тыс. человеко-лет, в течение жизни – от 0,3 до 5,1% [2]. Разброс данных о распространенности анафилаксии в мире зависит от региональных особенностей ее учета, а также используемого определения анафилаксии.

Причинами анафилаксии могут быть многие виды аллергенов. В педиатрии лидерство принадлежит пищевым аллергенам.

Спектр аллергенов, вызвавших анафилаксию, может различаться в зависимости от возраста, страны проживания и, видимо, от особенностей питания семьи [3].

Первичная заболеваемость в Европе составляет 1,5–7,9 на 100 тыс. человек в год. Согласно данным метаанализа, проведенного экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), распространенность анафилаксии у детей достигает 0,1%. Максимальный прирост заболеваемости (314 на 100 тыс. человек в год) был выявлен в возрастной группе до четырех лет. Установлено, что 0,3% лиц в какой-то момент жизни будут испытывать анафилаксию [4].

Официальные данные о распространенности анафилаксии в России отсутствуют. При кодировании анафилаксии без развития шокового состояния в зависимости от преимущественных симптомов тяжелой аллергической реакции могут использоваться такие диагнозы, как аллергическая крапивница (код L50.0 по Международной классификации болезней десятого пересмотра), ангиоотек с шоком или без него (код T78.0-4), аллергический дерматит в разных сочетаниях (коды L20, L27.2, L23.6, L24.6 и L25.4), нежелательные реакции на пищу, обострение бронхиальной астмы (код J45), аллергический гастроэнтерит (код K52.2). Указанные коды не включаются в отчет Минздрава России и не могут быть представлены для анализа. Следовательно, проблема анафилаксии не актуализирована и маскируется под другие заболевания, ее исследования носят несистемный характер [5].

Собственный опыт свидетельствует о том, что частота встречаемости анафилаксии в России увеличивается. Согласно результатам обследования 79 детей с atopическим дерматитом в возрасте до двух лет, о симптомах пищевой анафилаксии сообщалось в 6,3% случаев [6].

В зарубежной литературе указывается, что смертность от пищевой анафилаксии составляет 0,03–0,32 случая на 1 млн человеко-лет [2, 4]. Согласно отечественным источникам, от анафилаксии при аллергии на пищу умирает меньше пациентов, чем

при лекарственной аллергии, но в семь раз больше, чем при аллергии на укусы насекомых. Пищевые аллергены становятся причиной тяжелых реакций примерно у трети госпитализированных в стационар по поводу анафилаксии [5].

Своевременное выявление аллергена необходимо для профилактики острых реакций после контакта с аллергеном, напротив, раннее введение продуктов в пищу стимулирует развитие толерантности и предотвращает новые случаи аллергии [7]. В связи с упомянутыми фактами необходимы: более тщательное изучение проблемы анафилаксии, разработка эффективных методов профилактики острых реакций, стимулирование толерантности путем ранней интервенции пищевых продуктов.

Целью настоящей работы стала оценка частоты выявления анафилактогенов в России в зависимости от возраста пациентов и влияния аллергологического обследования на пищевые ограничения.

Материал и методы

Обсервационное исследование выполнено одномоментным способом. Проведено онлайн-анкетирование родителей (опекунов) детей с тяжелыми аллергическими реакциями на пищу из всех регионов России. В опросе участвовали члены пациентских сообществ «Аллергомамы», «Дети на диете», «Pro_dermatit», посчитавших, что у их детей были тяжелые пищевые реакции.

После проведения анализа ответов выбраны дети с острыми тяжелыми реакциями на пищевые аллергены, согласно критериям анафилаксии Всемирной организации по борьбе с аллергией (World Allergy Organization – WAO).

Опросник для родителей (опекунов) содержал вопросы, касающиеся клинической картины анафилаксии, триггерных аллергенов и обеспеченности адреналином.

Опрос проводился с помощью сервиса Yandex Forms. Статистическая обработка данных выполнена в JASP [8].

Ограничения исследования

Среди ограничений исследования следует отметить включение детей с сохраняющейся анафилаксией, отсутствие данных о детях, выработавших толерантность, меньшее количество родителей старших школьников, что может быть связано как с переносимостью аллергена, так и с тем, что они не являются активными пользователями форумов (выборка из пользователей социальной сети для пациентов).

Результаты

Из 392 респондентов были отобраны лица с достоверно тяжелыми реакциями на пищу с вовлечением двух и более систем организма.

По результатам анкетирования, количество детей с вероятной по критериям WAO анафилаксией составило 341.



В нашей выборке достоверно преобладали лица мужского пола. Так, мальчиков было 59,8%, девочек – 40,2%. Тест χ^2 больше критического значения, $p < 0,05$. В разных возрастных группах соотношение мальчиков и девочек было следующим: среди детей от нуля до трех лет – 51,3 vs 48,7%, с четырех до шести лет – 62,4 vs 37,6%, с семи до 11 лет – 63,4 vs 36,6, 12 лет и старше – 70,3 vs 29,7%. Во всех возрастных группах отмечалось преобладание лиц мужского пола с трендом на увеличение различий.

Возрастные особенности анафилаксии в общей группе прослеживались довольно четко. Основное количество пациентов – дети дошкольного возраста. Большинство (72,4%) респондентов на момент заполнения анкеты указали возраст ребенка с анафилаксией до семи лет. Распределение пациентов асимметричное, смещено влево к первому году жизни.

Средний возраст больных на момент опроса составил $5,7 \pm 3,9$ года, медиана – 5 [3; 8] лет.

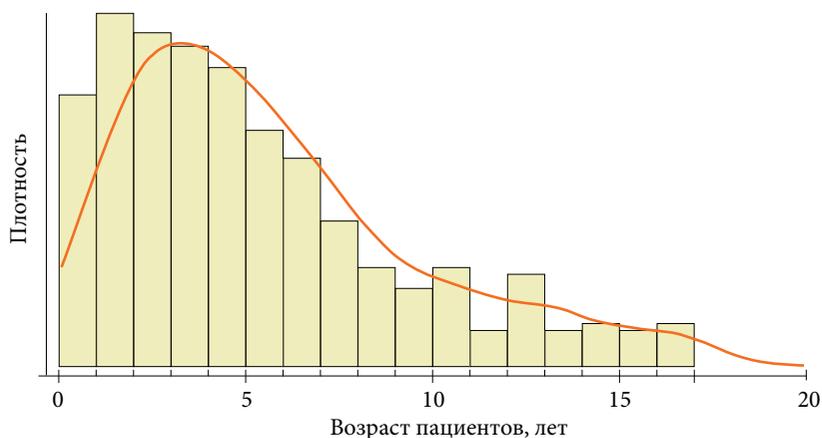
Плотность распределения по возрасту представлена на рисунке. До пяти лет распространенность анафилаксии в выборке была примерно одинаковой, с увеличением возраста наблюдалось снижение встречаемости заболевания.

При категоризации пациентов по возрасту с шагом три года получены четыре группы. Деление выбрано по социальным показателям: в три года дети поступают в детский сад, в семь лет – в школу, в 12 лет становятся старшими школьниками.

В нашей когорте распределение пациентов с анафилаксией выглядело следующим образом: от нуля до трех лет (включительно) – 33,1%, с четырех до шести лет – 32,0%, с семи до 11 лет – 24,0%, 12 лет и старше – 10,9%.

Клиническая картина

Симптомокомплекс анафилаксии включает поражение сразу нескольких органов-мишеней. Поскольку внезапная пищевая реакция обычно происходит вне медицинского наблюдения, справедливо ожидать, что родители смогут заметить только явные, силь-



Возраст и плотность распределения пациентов с анафилаксией на момент опроса

ные симптомы. Рассмотрим преимущественный клинический фенотип анафилаксии с поправкой на это допущение.

Кожные проявления в виде крапивницы и ангиоотека отметили 90,3%. Вторым по частоте ответом были респираторные нарушения – 69,5%. При острых аллергических болезнях родители фиксировали у детей кашель, свистящие хрипы или удушье. Третьими по значимости и частоте встречаемости стали симптомы со стороны пищеварительного тракта. Путь попадания анафилактогена в организм объясняет высокую частоту поражения органов пищеварения. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде рвоты, боли в животе, изменения стула отметили 55,4% опрошенных.

Возможность элиминации аллергена в виде рвоты, перемешивание с другой пищей, воздействие пищеварительных ферментов и барьерные свойства эпителия ЖКТ препятствуют попаданию аллергена в кровь, его быстрому распространению и развитию общих системных реакций. В поддержку этой гипотезы следует отметить, что сердечно-сосудистые проявления встречались значительно реже, особенно с учетом того, что обязательным критерием выставления диагноза «шок» является значимое снижение артериального давления. Вопрос об измерении давления в момент анафилаксии не задавался, так как дома обычно отсутствуют тонометры с детскими манжетами.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы в виде снижения давления, вялости, бледности, нарушения работы сердца суммарно указали 22,6%. Симптоматика со стороны центральной нервной системы, проявляющаяся головной болью, снижением или потерей сознания, головокружением, судорогами, по мнению родителей, отмечалась у 7,6% детей. Разделить мозговую симптоматику и снижение давления сложно. В патогенезе судорог и обморока при анафилаксии могут наблюдаться сочетанные нарушения. Рецепторы к гистамину представлены в центральной нервной системе, однако велика роль и нарушения мозгового кровообращения вследствие прямого спазма сосудов головного мозга и системной гипотонии [9]. При объединении групп пациентов с условными симптомами поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем суммарно треть (30,2%) опрошенных отметили указанные выше жалобы.

Распределение симптомов анафилаксии по разным возрастным группам представлено в табл. 1. Так, во всех возрастных группах частота встречаемости разных проявлений анафилаксии примерно одинаковая, за исключением мозговой симптоматики, которая чаще встречалась у подростков ($p < 0,05$).

Аллергены, вызывающие анафилаксию

Традиционно считается, что основными анафилактогенами являются арахис, орехи, морепродукты, молоко, яйца, рыба. Ограничением опроса стало то,



что достоверно родители могут указывать аллергены, на которые произошла реакция, однако если продукт еще не был введен, он находится в зоне риска реакции («серой зоне»). Поэтому мы просили особо указать продукты, которые не были введены в пищу по причине страха анафилаксии.

В группе опрошенных произошедшую анафилаксию на молоко отметили 54,8%, еще 4,7% боялись давать детям молочные продукты.

Анафилаксия на яйца указана 41,6% опрошенных. При этом еще 8,8% отнесли этот аллерген к «серой зоне», так как их дети не пробовали пищу, содержащую куриные яйца.

Рыба была релевантным аллергеном для 25,9%, аллергеном «серой зоны» для 19,7%. Остальные морепродукты (ракообразные и моллюски) указали как триггер 8,8%, опасались вводить их в рацион 56,2%. Это самый высокий показатель в нашем опросе.

Пшеница как триггер тяжелых реакций встречалась в 17,6% ответов. Не использовали глютеносодержащие продукты и не знали о реакции на них только 4,4%.

Бобовые и орехи в качестве триггера острых реакций отметили меньшее число опрошенных. Однако величина «серой зоны» в отношении данных аллергенов оказалась выше. Арахис в качестве причины пищевой анафилаксии указали 18,8% респондентов. Опасения по поводу употребления этого продукта выразили 40,6%. Древесные орехи (фундук, миндаль, кешью, фисташка и др.) вызывали анафилаксию у 23,8% детей. Возможность развития такой реакции у детей и, следовательно, опасения по поводу введения орехов в пищу отметили 37,0% респондентов.

Полная информация о триггерах анафилаксии в разных возрастных группах представлена в табл. 2.

Пищевые аллергены, которые находятся в «серой зоне», – важная проблема, снижающая качество жизни пациентов. Под данным термином мы понимаем аллергены продуктов, которые ранее не употреблялись. Возможные реакции пациента на эти продукты неясны, оценить их частоту без обследования или пробного кормления невозможно. Игнорирование аллергенов «серой зоны» может существенно исказить итоговую структуру встречаемости аллергенов.

При опросе установлено, что часто употребляемые продукты (молоко, яйца, пшеница) не представляли сложности в отношении выявляемости реакций на них. В среднем около 5% респондентов не определились в отношении реакции на эти аллергены. Редко употребляемые аллергены (орехи и морепродукты) были причиной опасений в значительном числе случаев (табл. 3).

В ходе опроса также уточнялось, сколько пациентов получили полноценное обследование с помощью мультиплексных анализов (аллергочипа), охватывающих большое количество предполагаемых аллергенов.

Установлено, что молекулярную диагностику прошли только 20,8% пациентов. В связи с неполной диагностикой у большинства больных оставались сомнения о возможности употребления в пищу статистически часто выявляемых в качестве аллергенов продуктов.

Введение в план обследования мультиплексных анализов резко повышало качество диагностики. Со-

Таблица 1. Клиническая симптоматика анафилаксии в зависимости от возраста пациентов, %

Симптоматика	Возрастные группы, годы				Достоверность
	0–3	4–6	7–11	12–18	
Со стороны кожи	96,5	87,2	85,4	91,9	$p > 0,05$
Со стороны органов дыхания	63,7	72,5	72,0	73,0	$p > 0,05$
Со стороны ЖКТ	43,4	63,3	62,2	54,1	$p > 0,05$
Со стороны сердца и сосудов/мозга	17,7/3,5	28,4/9,2	20,0/4,9	24,3/21,6*	$p < 0,05$ для мозговой симптоматики

* Достоверные различия получены только в возрастной группе от 12 до 18 лет.

Таблица 2. Частота встречаемости аллергенов, которые вызывали анафилаксию, в зависимости от возраста пациентов, %

Анафилактогены	Возрастные группы, годы				Достоверность
	0–3	4–6	7–11	12–18	
Молоко	65,5	54,1	50,0	31,5*	$p < 0,05$ для детей 12–18 лет
Яйца	42,5	49,5	36,6	27,0	$p > 0,05$
Рыба	30,7	31,8	25,5	12,5	$p > 0,05$
Морепродукты	16,7	43,3	20,0	20,0	$p > 0,05$
Пшеница	28,3	30,0	28,3	13,3	$p > 0,05$
Орехи	28,4	35,8	25,9	9,9	$p > 0,05$
Арахис, бобовые	23,4	40,6	29,7	6,3	$p > 0,05$
Другие продукты	25,9	28,4	28,4	17,2	$p < 0,05$ для детей 12–18 лет

* Достоверные различия получены только в возрастной группе от 12 до 18 лет.



Таблица 3. Частота встречаемости избегания продуктов у пациентов с анафилаксией в зависимости от возраста, %

Продукты	Возрастные группы, годы				Достоверность
	0–3	4–6	7–11	12–18	
Молоко	6,2	5,5	2,4	2,7	$p > 0,05$
Яйца	15,0	8,3	3,7	2,7	$p > 0,05$
Рыба	22,1	20,2	15,9	18,9	$p > 0,05$
Морепродукты	62,8	52,3	54,9	48,6	$p > 0,05$
Пшеница	8,0	3,7	0	5,4	$p > 0,05$
Орехи	40,7	41,3	31,7	24,3	$p > 0,05$
Арахис, бобовые	48,7	43,1	32,9	24,3	$p > 0,05$
Другие продукты	29,2	29,4	25,6	10,8	$p > 0,05$

гласно данным опроса, после их проведения резко снизилась частота неясных реакций на продукты, которые ранее не были введены в пищу: для морепродуктов – с 81,2 до 15,7%, для арахиса – с 79,7 до 18,8%, для древесных орехов – с 79,4 до 18,3% с достоверными различиями во всех случаях ($p = 0,0001$). Возраст достоверно влиял на показатели частоты использования мультиплексных анализов. Так, в возрасте до трех лет с помощью аллергочипа обследованы 16,9% детей, с четырех до шести лет – 39,4%, с семи до 11 лет – 32,4%, 12 лет и старше – 11,3% детей ($p = 0,035$). Небольшая частота обследованных в возрасте до трех лет и старше 11 лет может быть связана с тем, что в раннем возрасте обычно используют другие методы диагностики, а у подростков заболевание было диагностировано до широкого распространения мультиплексных анализов.

Обеспеченность адреналином

Обеспеченность адреналином больных пищевой анафилаксией в Российской Федерации остается низкой. Так, у 27,6% пациентов от всех опрошенных был препарат эпинефрина: в ампулах (19,6%), в автоинъекторе (5,6%). Остальные 2,4% не указали лекарственную форму. Следует отметить, что эпинефрин, препарат Эпиджект® (производство MEDA, Epiject®), зарегистрирован в РФ, но официально не продается.

Максимальная обеспеченность адреналином наблюдалась в дошкольном возрасте. Так, им были обеспечены 18 детей в возрасте от нуля до трех лет, 32 ребенка в возрасте от четырех до шести лет, 29 детей от семи до 11 лет, восемь детей в возрасте 12 лет и старше.

Обсуждение результатов

Данные европейского регистра NORA свидетельствуют о том, что в Европе анафилактические реакции выявляются и учитываются лучше. В России на момент написания статьи не было действующего регистра тяжелой пищевой аллергии и анафилаксии. В нашем исследовании основную часть пациентов составляли дети раннего возраста. В Европе наблюдается похожая ситуация – среди пациентов прео-

обладают дети дошкольного возраста [10]. В Японии зафиксирован еще больший возрастной сдвиг в сторону больных трех-четырех лет [11]. На такое разделение анафилаксии по возрастам могут влиять ряд факторов. Помимо естественно вытекающей гипотезы о возрастающей заболеваемости детей на такое распределение могут влиять механизмы формирования толерантности. Так, пищевая аллергия склонна к угасанию с течением времени [12]. По мнению пациентов, к 12 годам молоко, яйца и пшеница как причины анафилаксии встречаются несколько реже. Однако следует учитывать, что оральная провокация этим детям не проводится. Поэтому определить, в каком возрасте и у какой доли детей реально не выработалась толерантность, невозможно. Очевидно, неуточненная часть пациентов сохраняла пищевые привычки элиминации аллергена и не собиралась вводить его в рацион. Подобный подход характерен не только для России, но и для европейских стран.

Некоторые авторы относят к анафилаксии исключительно состояния, при которых артериальное давление снижается более чем на 30%, не разделяя таким образом понятия «анафилаксия» (острая системная аллергическая реакция с вовлечением двух систем организма и более) и «анафилактический шок» (системная аллергическая реакция с обязательным нарушением гемодинамики), что приводит к неточностям в статистике, диагностике и подходах к лечению [13]. Родителям сложно оценить степень острой гипотензии при аллергических реакциях. В отличие от термометров тонометры с детскими манжетами практически не встречаются в быту, поэтому доказательства снижения давления до осмотра врача всегда будут иметь косвенный характер. Известен подход Брайтоновской коллаборации по анафилаксии, когда клинические признаки анафилаксии разделяются на уровни с первого по пятый (симптомы выстроены от более вероятных реакций к сомнительным). Согласно данному правилу, вовлечение двух из четырех систем может свидетельствовать о достоверном наличии именно системной аллергической реакции [14]. Основываясь на рекомендациях WAO и EAACI, полагаем, что все острые системные реакции с вовлечением любых двух систем организма нужно считать потенциально угрожающими жизни, поскольку степень тяжести реакции зависит от принятой дозы аллергена и нарушение гемодинамики может проявиться спустя некоторое время после всасывания аллергена [15]. Определение триптазы является дополнительным критерием заболевания. Однако оно не получило широкого распространения в РФ, поскольку значимо в первые часы после заболевания и сложно выполнимо в условиях реальной клинической практики [16].

В клинической картине анафилаксии у детей всех возрастных групп преобладали кожные и респираторные реакции. Наиболее редко регистрировались



сердечно-сосудистые осложнения. Полученные нами результаты поддерживают утверждение о преобладании кожных форм при развитии анафилаксии и акцентируют внимание на важности симптомов со стороны ЖКТ и органов дыхания. Симптомы со стороны ЖКТ, как правило рвота, помогают элиминировать аллерген из организма. Непрямое попадание аллергена на барьерные ткани, активность протеолитических ферментов ЖКТ могут объяснять меньшую частоту смертельных случаев при возникновении пищевой анафилаксии по сравнению с инъекционной, лекарственной [17]. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что знание преобладающих типичных симптомов пищевой анафилаксии позволит своевременно распознать состояние.

Новым является преобладание мальчиков в исследуемой когорте. Однако выборка не позволяет сделать однозначные выводы о преобладании лиц мужского пола среди генеральной популяции с педиатрической анафилаксией. Противоположные результаты получены у взрослых. Согласно данным L. Salvati и соавт., тяжелая пищевая и лекарственная аллергия была более характерна для женщин [18]. В работе M. Somiya и соавт. среди тех, у кого развилась лекарственная анафилаксия на вакцины против COVID-19, также преобладали женщины – 88,1–94,0% [19]. W. Chen и соавт. предположили, что гормональная дисрегуляция у половозрелых женщин может быть причиной более частого и тяжелого течения заболевания [20]. Эстрогены способствуют активации тучных клеток и аллергической сенсibilизации, прогестерон подавляет выброс гистамина, но поддерживает синтез иммуноглобулина E. Напротив, мужские половые гормоны (дегидроэпиандростерон) являются антагонистами Th2-ответа [20]. В детском возрасте влияние женских половых гормонов минимально. При анализе факторов риска смертельного исхода при анафилаксии P.J. Turner и соавт. выявили, что лица мужского пола умирали чаще, в том числе дети [21]. Согласно данным общего регистра анафилаксии, проанализированным W. Francuzik и соавт., в Европе в допубертатном периоде половых различий не отмечено, после такового более тяжелые реакции фиксировались у мужчин [22]. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, особенно в отношении влияния взросления и физиологических изменений иммунной системы на формирование толерантности [23]. Нами установлено, что с возрастом частота анафилаксии имеет тенденцию к снижению, поэтому роль пубертатных гормональных изменений представляет определенный научный интерес.

Важным компонентом управления риском возникновения анафилаксии является точная аллергологическая диагностика. Развитие аллергии предотвращает своевременное введение продуктов, позволяющее сформироваться ранней естественной толерантности к аллергенам [24]. Оптимальная стратегия

при назначении диетических рекомендаций таким пациентам – исключение только причинно-значимого аллергена и адекватное употребление других продуктов. Статистические вероятности частоты встречаемости аллергии не должны быть основанием для исключения продукта.

В нашем исследовании 2022 г. оценивалось сочетание пищевой аллергии, анафилаксии и атопического дерматита у детей раннего возраста. В качестве триггера пищевых реакций преобладали яйца [6]. В настоящей работе достоверно чаще других аллергенов встречалось молоко. Ведущая роль молока и яиц обусловлена частым употреблением этих продуктов в российских семьях, что приводит к ингаляционным и трансэпидермальным путям сенсibilизации у детей [25]. По этой же причине минимальна роль арахиса. В России это бобовое редко используется в кулинарии и употребляется в целом виде в отличие от США, где популярны паста и масло из арахиса. Редкость анафилаксии на бобовые и арахис является региональной особенностью и новой информацией, полученной при изучении аллергенов, вызывающих анафилаксию.

Особый интерес представляет вопрос целесообразности использования мультиплексных анализов при анафилаксии. Согласно нашим данным, пациенты, как правило, сенсibilизированы более чем к одному аллергену [5, 6, 25].

Подход, при котором назначается широкий спектр диагностических исследований, способствует выявлению редких аллергенных триггеров [26]. Большое значение имеют отрицательные результаты. Отсутствие гиперчувствительности при определении специфического иммуноглобулина E и/или при каждом тестировании позволяет исключить реакции немедленного типа с высокой степенью достоверности, а значит, провести безопасное пробное кормление и введение продукта в рацион [27]. Полученные нами данные свидетельствуют, что выполнившие обследование реже ограничивали свой рацион. Такой подход позволяет использовать диагностику пищевой аллергии как элемент направленной стратегии и разрабатывать безопасную диету для пациентов. В случае выявления анафилаксии на один продукт авторы рекомендуют обследовать больных на полный спектр наиболее часто встречающихся аллергенов. После получения отрицательных результатов необходимо как можно быстрее вводить частые аллергены в пищу с соблюдением норм безопасности.

В настоящем исследовании установлен факт низкой обеспеченности адреналином в России – около 28%. Со стороны врачей существуют необъективные препятствия к назначению эпинефрина. Так, согласно данным D. Munblit и соавт., только 10% врачей, опрошенных в РФ, были готовы назначить этот препарат [28]. Обеспеченность адреналином в мире варьируется в зависимости от региона. Она наиболее высока в странах США и Европы, в кото-



рых отмечается повышенная частота встречаемости анафилаксии. Так, после выписки из отделения неотложной помощи более половины больных получают рекомендацию по использованию эпинефрина [29]. Объективная недоступность в стране автоинъектора с эпинефрином препятствует самостоятельному оказанию помощи при анафилаксии и, как следствие, повышает риск смертельного исхода. Наличие у 6% пациентов из нашей выборки автоинъекторов, вероятно, связано с ввозом этих медицинских девайсов из других стран.

Заключение

Анафилаксия является значимой проблемой педиатрической практики по причине роста распространенности и возможности смертельного исхода. Врачи должны быть осведомлены об особенностях клинической картины анафилаксии у детей и учитывать относительную редкость

сердечно-сосудистых осложнений. У детей очень часто кожные проявления сочетаются с респираторной симптоматикой и рвотой (спастической болью в животе).

Наиболее распространенными пищевыми аллергенами в РФ являются молоко, яйца, рыба, пшеница и древесные орехи.

Проблема анафилаксии не актуализирована для здравоохранения РФ. Пациенты не получают информации о пищевой аллергии, ее прогнозах и доказанных диетических и клинических рекомендациях. Отмечаются тотальная необеспеченность пациентов адреналином, отсутствие современных методов обследования. 🍌

Благодарность

Выражаем благодарность Е. Савковской, Н. Гоцелюк, Ю. Прищепе, Т. Зверевой, И. Калининой и всем участникам сообществ «Аллергомамы», «Дети на диете» и «Pro_dermatit».

Литература

1. Tanno L.K., Bierrenbach A.L., Simons F.E.R., et al. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14: 12.
2. Tejedor Alonso M.A., Moro Moro M., Múgica García M.V. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (6): 1027–1039.
3. Sampson H.A. Food allergy: past, present and future. *Allergol. Int.* 2016; 65 (4): 363–369.
4. Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M., et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13 (10): 100472.
5. Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Царькова С.А. Пищевая анафилаксия у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 60 (1): 26–43.
6. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Зайцева Г.В., Смолкина О.Ю. Спектр аллергической сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом в первые 2 года жизни по результатам кожных проб. *Вопросы питания.* 2022; 91 (6): 50–60.
7. Chan E.S., Abrams E.M., Hildebrand K.J., et al. Early introduction of foods to prevent food allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14 (Suppl. 2): 57.
8. JASP Team (2023). JASP (Version 0.17.1) [Computer software].
9. Thangam E.B., Jemima E.A., Singh H., et al. The role of histamine and histamine receptors in mast cell-mediated allergy and inflammation: the hunt for new therapeutic targets. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1873.
10. Worm M., Moneret-Vautrin A., Scherer K., et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy.* 2014; 69 (10): 1397–1404.
11. Ebisawa M., Ito K., Fujisawa T., et al. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol. Int.* 2017; 66 (2): 248–264.
12. Ревякина В.А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе. *Вопросы питания.* 2020; 89 (4): 186–192.
13. Muraro A., Worm M., Alviani C., et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77 (2): 357–377.
14. Gold M.S., Amarasinghe A., Greenhawt M., et al. Anaphylaxis: revision of the Brighton collaboration case definition. *Vaccine.* 2023; 41 (15): 2605–2614.
15. Bilò M.B., Martini M., Tontini C., et al. Anaphylaxis. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 53 (1): 4–17.
16. Мачарадзе Д.Ш. Триптаза у детей в практике аллерголога. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021; 1: 4–14.
17. Reber L.L., Hernandez J.D., Galli S.J. The pathophysiology of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (2): 335–348.
18. Salvati L., Vitiello G., Parronchi P. Gender differences in anaphylaxis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19 (5): 417–424.
19. Somiya M., Mine S., Yasukawa K., Ikeda S. Sex differences in the incidence of anaphylaxis to LNP-mRNA COVID-19 vaccines. *Vaccine.* 2021; 39 (25): 3313–3314.
20. Chen W., Mempel M., Schober W., et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008; 63 (11): 1418–1427.
21. Turner P.J., Jerschow E., Umasunthar T., et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (5): 1169–1178.



22. Francuzik W., Nassiri M., Babina M., Worm M. Impact of sex on anaphylaxis severity – data from the Anaphylaxis Registry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (5): 1425–1426.
23. Nguyen S.M.T., Rupperecht C.P., Haque A., et al. Mechanisms governing anaphylaxis: inflammatory cells, mediators, endothelial gap junctions and beyond. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7785.
24. Comberiati P., Costagliola G., D’Elios S., Peroni D. Prevention of food allergy: the significance of early introduction. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (7): 323.
25. Лепешкова Т.С., Андропова Е.В., Закирова Л.Р. Очевидные и неочевидные пути сенсибилизации при пищевой аллергии и атопическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021; 2: 25–30.
26. Mokronosova M.A., Filimonova O.I., Zheltikova T.M. New technologies in molecular allergodiagnosics. *Klin. Lab. Diagn.* 2021; 66 (8): 480–484.
27. Topal S., Karaman B., Aksungur V. Variables affecting interpretation of skin prick test results. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017; 83 (2): 200.
28. Munblit D., Treneva M., Korsunskiy I., et al. A national survey of Russian physicians’ knowledge of diagnosis and management of food-induced anaphylaxis. *BMJ Open.* 2017; 7 (7): e015901.
29. Cohen J.S., Agbim C., Hrdy M., et al. Epinephrine autoinjector prescription filling after pediatric emergency department discharge. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (2): 142–146.

Analysis of the Occurrence of Allergens That Cause Anaphylaxis in Children in Different Regions of Russia

S.S. Masalskiy, PhD¹, Yu.S. Smolkin, MD, PhD, Prof.²

¹ Medical University 'Reaviz', Moscow

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

Contact person: Sergey S. Masalskiy, masalsky@live.com

The prevalence of anaphylaxis in the Russian Federation and its allergenic triggers are poorly studied. Regional characteristics of the allergen spectrum determine differences in its manifestation.

Objective – to evaluate the frequency of detection of anaphylactogens in Russia depending on the age of patients and the impact of allergological examination on dietary restrictions.

Material and methods. Survey of 341 participants of patient communities (online) with a history of acute severe allergic reactions to food allergens (anaphylactogens) involving 2 or more target organs.

Results. In the study cohort (n = 341), boys accounted for 59.8% (p < 0.05). Accordingly, there were 40.2% girls.

The median age of all children was 5 [3; 8] years. The age profile of patients with anaphylaxis: under 3 years of age – 33.1%, from 3 to 6 years – 32.0%, from 7 to 11 years – 24.0%, from 11 years and older – 10.9%.

Clinical signs of food anaphylaxis in children are characterized by: skin symptoms – 90.3%, respiratory system – 69.5%, gastrointestinal tract – 55.4%, cardiovascular and cerebral symptoms in summary – 30.2%.

Spectrum of sensitization in the Russian Federation according to the survey: milk – 54.8%, egg – 41.6%, fish – 25.9%, tree nuts – 23.8%, wheat – 17.6%, other seafood – 8.8%. Foods excluded from the diet and not consumed due to fear of reaction: milk – 4.7%, egg – 8.8%, wheat – 4.4%, fish – 19.7%, shellfish and shrimp – 56.2%, tree nuts – 37.0%.

The use of multiplex testing reliably increases awareness of allergenic triggers and reduces the number of patients who restrict their diet.

Following the allergy blood test, the incidence of unclear reactions to foods to the diet decreased dramatically: for seafood – from 81.2 to 15.7%, for peanuts – from 79.7 to 18.8%, for tree nuts – from 79.4 to 18.3% c significant differences in all cases (p = 0.0001).

Age significantly influenced the frequency of multiplex molecular diagnostics: 16.9% of children under 3 years of age, 39.4% of children 4–7 years of age, 32.4% of children 7–11 years of age, and 11.3% of children over 12 years of age (p = 0.035).

Epinephrine availability among patients was 27,6%. 19.6% had epinephrine in the form of ampules and 5.6% had epinephrine in the form of autoinjector.

Conclusions. Anaphylaxis in the Russian Federation remains a poorly studied problem. The spectrum of allergens differs significantly from other regions of the world.

There is an urgent need for a more thorough study of regional variations in the occurrence of anaphylactogens. The use of multiplex tests is necessary to diagnose the causes of acute anaphylactic reactions and to prevent unjustified food restrictions.

Keywords: anaphylaxis, children, allergens, adrenaline supply, multiplex tests



¹ Научно-клинический центр аллергологии и иммунологии

² Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России

³ Медицинский университет «Реавиз», Москва

⁴ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства

⁵ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Оценка эффективности стирки с паром в элиминации клещей домашней пыли *Pyroglyphidae*

С.С. Масальский, к.м.н.¹⁻³, Ю.В. Рамазанова^{1,2}, Ю.С. Смолкин, д.м.н., проф.^{1,2,4}, О.Ю. Смолкина¹, Т.М. Желтикова, д.б.н.⁵

Адрес для переписки: Сергей Сергеевич Масальский, masalsky@live.com

Для цитирования: Масальский С.С., Рамазанова Ю.В., Смолкин Ю.С. и др. Оценка эффективности стирки с паром в элиминации клещей домашней пыли *Pyroglyphidae*. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 24–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-24-30

Элиминация антигенов клещей домашней пыли остается трудно решаемой задачей современной аллергологии. Стирка постельного и нательного белья при высоких температурах традиционно считается эффективным методом борьбы с членистоногими и используется для уничтожения пироглифных и чесоточных клещей.

Цель исследования – оценить эффективность элиминации клещей при стирке тканей в стиральных машинах с функцией подачи пара.

Материал и методы. Использовали пять стиральных машин с функцией подачи пара True Steam и Spa Steam и три вида текстиля – бязь, байку и махровую ткань.

Для оценки эффективности элиминации клещей при стирке на образцы ткани наносили культуру клещей домашней пыли, выращенную в лабораторных условиях. Использовались клещи домашней пыли семейства *Pyroglyphidae* (Acariformes, Astigmata) *Dermatophagoides farina*.

В каждой из пяти стиральных машин стирали по три образца каждого вида текстиля, всего 45 единиц образцов. По окончании стирки образцы ткани отправляли в лабораторию, где под бинокулярным микроскопом МБС-10 подсчитывали количество оставшихся особей.

Результаты. Все клещи в образцах ткани погибли. Численность клещей после стирки без моющего средства достоверно уменьшилась более чем на два порядка – с 200 до единичных экземпляров ($p < 0,001$). В разных тканях после стирки количество членистоногих варьировалось от 0 до 13 шт./5 см². Средняя численность составляла около 2 шт./5 см².

При анализе частоты выявления клещей после стирки наибольшие значения получены на образцах бязи (67% (10 из 15)). На образцах байковой и махровой ткани клещей обнаруживали в 40% (6 из 15) и 33% (5 из 15) случаев соответственно ($p = 0,003$).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о том, что обработка паром и стирка при высоких температурах эффективно элиминируют клещей домашней пыли с разных типов текстиля. Однако плотные ткани после стирки могут сохранять большее количество особей.

Полагаем, что стирку с паром следует рассматривать как альтернативу использованию моющих средств, если избавление от клещевых аллергенов является приоритетной целью стирки.

Ключевые слова: клещи домашней пыли *Pyroglyphidae*, текстиль, элиминация клещей, стиральные машины с функцией подачи пара



Введение

Роль клещей домашней пыли в развитии аллергических заболеваний несомненна. При анализе сенсибилизации в когорте МААС (Великобритания) гиперчувствительность к клещам домашней пыли наряду с таковой к антигенам тимофеевки и кошки была ассоциирована с развитием респираторных заболеваний и астмы [1]. В 1964 г. две исследовательские группы, одну из которых возглавлял голландский ученый Р. Вурхорст, другую – японский ученый С. Осима, независимо друг от друга описали клещей семейства *Pyroglyphidae* как источник антигенных детерминант, вызывающих аллергические реакции [2].

Ранние обострения аллергических заболеваний при нахождении в домашних условиях достаточно давно связывали с домашней пылью. Так, еще в 1698 г. английский врач и ученый Дж. Флойер в «Трактате об астме» описывал больного, у которого приступы удушья возникали при подметании пола или уборке постели.

Считается, что пироглифные клещи попали в дома после доместикации (одомашнивания) диких птиц, а далее – с пером, используемым для наполнения подушек и перин. Предполагается, что после этого произошла смена органического субстрата питания клещей с эпидермиса и пера животных на частицы кожи людей [3].

Клещи домашней пыли не паразитируют на людях. Они питаются слущенным эпителием кожи.

Клещи обитают в местах, где человек задерживается достаточно долгое время, чтобы оставить частицы эпидермиса [4].

Пироглифные клещи не способны нанести прямого вреда лицам, не обладающим специфической гиперчувствительностью к антигенам клещей. Однако при патологической гиперчувствительности к белкам этих паукообразных их вред здоровью в виде развития аллергических заболеваний несомненен. Мелкие и легкие частицы погибших членистоногих, их фекалии и яйца могут попадать с током воздуха в организм и сенсибилизировать его.

Описано около 30 аллергенов клещей домашней пыли. К мажорным относят аллергены клещей, пронумерованные как 1-й, 2-й и 23-й антигены, и они характерны именно для клещей, а вот белки тропомиозины (10-е семейство) являются антигенами, перекрестно реагирующими с антигенами тараканов, креветок и нематод [5].

При аллергических заболеваниях этиологической признана аллергенспецифическая иммунотерапия, эффективность которой поддерживается как международными, так и отечественными экспертами [6]. В Кохрейновских метаанализах доказана эффективность иммунотерапии аллергенами клещей при аллергическом рините и бронхиальной астме [7].

Одной из важнейших составляющих облечения состояния пациентов с аллергией на клещей домашней пыли являются элиминационные мероприятия, направленные на исключение контакта с причинно-значимым аллергеном. Несомненно, при проведении влажной уборки, использовании специальных чехлов для матрасов и подушек концентрация клещей пыли уменьшается [8, 9]. Однако особое значение отводится уходу за постельным бельем и нательной одеждой. Ежедневно в постели люди проводят не менее шести – восьми часов, поэтому закономерно, что пироглифные клещи в большом количестве выявляются именно в постельном белье.

Производители бытовой техники предлагают специальные устройства для уничтожения клещей, например пылесосы с ультрафиолетовыми лампами. Ультрафиолет снижает вылупляемость яиц клещей на 50%, но взрослых особей убивает не раньше чем через час. Клиническое значение ультрафиолетового облучения белья и мебели остается неясным, равно как и элиминация клещей домашней пыли с помощью ультразвука [10].

Эффективным методом борьбы с членистоногими традиционно считается стирка постельного белья при высоких температурах. Она используется для уничтожения пироглифных и чесоточных клещей.

Цель настоящего исследования – оценить степень элиминации клещей пыли из различных типов тканей, которые используются для изготовления постельного белья и полотенец, при цикле стирки без моющего средства.

Гипотетически обработка паром способна заменить стирку с моющим средством или уменьшить его количество, что может быть полезно для пациентов с контактно-аллергическим дерматитом на стиральный порошок.

Наиболее часто в производстве постельного белья используются три вида хлопчатобумажной ткани: бязь, байка и фротте (https://info.spim.ru/info/bed_linens/Plotnost-postelnogobelya_1506_41_article.html).

Бязь имеет высокую плотность – 110–125 г/м². Данный вид хлопчатобумажной ткани производится с помощью крестового переплетения нитей. Выделяют четыре вида бязи: необработанную (суровую, для одежды и мебели), отбеленную (постельную), набивную (для пошива халатов, детских и женских платьев), гладкокрашеную (без изнаночной стороны). В соответствии с российскими стандартами бязь на 100% должна состоять из хлопка. Этот вид ткани чаще применяется для изготовления постельного белья.

Байка – хлопчатобумажная ткань плотностью 360–380 г/м² с невысоким мягким ворсом с обеих сторон. Ранее байка изготавливалась исключительно из шерсти и имела коричневый цвет, позднее в ее состав стали добавлять хлопок и окрашивать в разные цветовые оттенки. При производстве байкового материала применяют саржевый вид плетения нитей. На первом этапе материал получается неаккуратным, поэтому требуется последующая обработка – очищение и окрашивание.

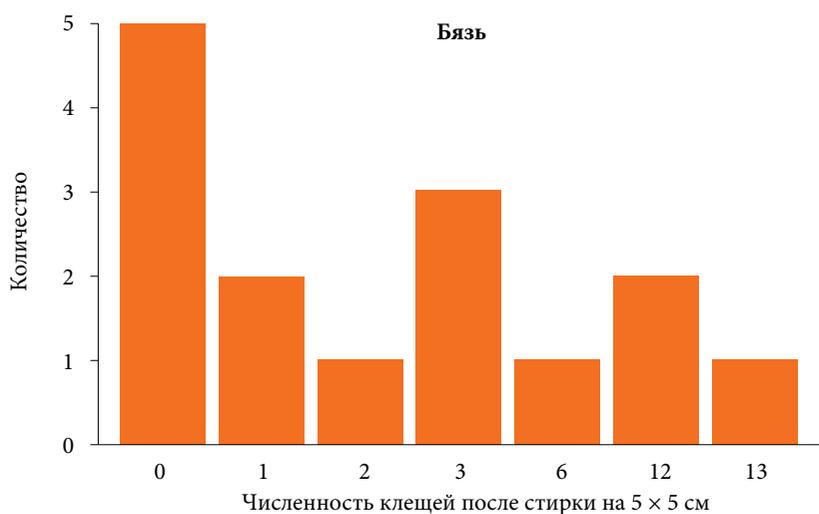
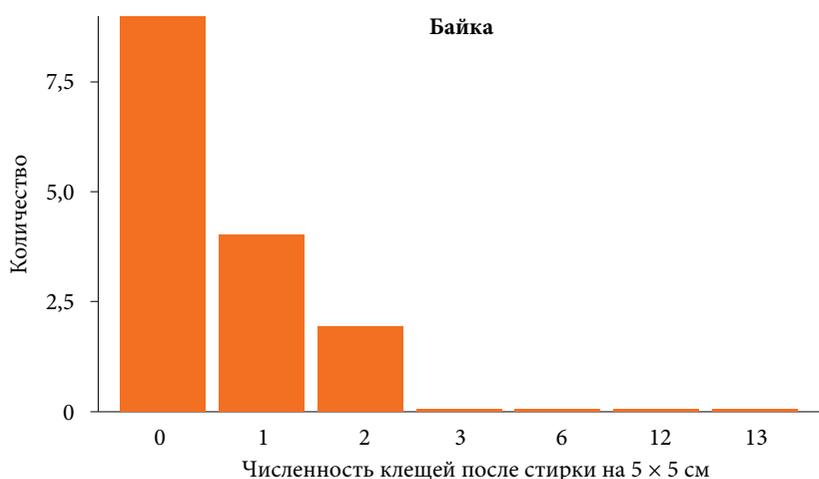
Махровая ткань – фротте, от французского слова «тереть». От других хлопковых тканей отличается особым переплетением нитей, в результате чего образуется ворс, который на самом деле является петельками из нитей основы. Изначально махровая ткань производилась исключительно из хлопка. В настоящее время допускается изготовление фротте из льна и бамбука. В некоторых случаях добавляют синтетические волокна, количество которых не должно превышать 20%.

Байковая и махровая ткани используются для производства полотенец. Плотность махровой ткани в белье достигает примерно 350–400 г/м².

Полагаем, что температура воды, обработка паром и структура ткани могут влиять на эффективность устранения клещей.

Материал и методы

В рамках исследования использовали пять моделей стиральных машин LG Electronics с функцией подачи пара True Steam и Spa Steam. В данных стиральных машинах установлены парогенераторы – нагревательные элементы, на которые посту-



Численность клещей после стирки в зависимости от типа ткани

пает небольшое количество воды. Вода преобразуется в пар, пар подается в барабан, в котором находится белье. Пар более глубоко проникает в ткань, и за счет воздействия высокой температуры потенциально происходит лучшая очистка ее от аллергенов.

В указанных машинах пар подается дважды – во время стирки и полоскания.

В обычных стиральных машинах с функцией подачи пара Spa Steam температура пара не превышает 75 °С, в стиральных машинах с функцией подачи пара True Steam температура достигает 100 °С.

Для стирки использовали программы «Паровой цикл. Гипоаллергенная» и «Паровой цикл.хлопок». Исследовали три вида ткани – бязь, байку и махровую ткань, так как они наиболее часто используются для изготовления постельных принадлежностей и различаются плотностью, а также структурой полотна.

Для оценки эффективности элиминации клещей во время стирки на образцы тканей наносили культуру клещей. Культура клещей домашней пыли была выращена в лабораторных условиях. Использовались клещи домашней пыли семейства *Pyroglyphidae* (*Acariformes, Astigmata*) *Dermatophagoideis farina*. Культуру выращивали на утильных волосах из электробритв в термостатах при температуре 25 ± 2 °С и относительной влажности воздуха 75 ± 3 %. Навеска субстрата – $0,6 \pm 0,1$ г, численность клещей – 200 ± 15 шт., площадь заражения – 5 см^2 .

В каждой машине стирали по три образца каждого вида ткани, таким образом всего было выстирано 45 образцов.

По окончании стирки образцы маркировали, упаковывали и отправляли в лабораторию, где под биноклем МБС-10 подсчитывали количество оставшихся на поверхности тканей особей.

Анализировали различия между независимыми выборками, полученными из образцов разных тканей. Использовали критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Для выявления эффективности элиминации в образцах до и после стирки применяли непараметрический W-критерий Уилкоксона. Различия между исходами оценивали с помощью хи-квадрат. Нормальность выборки проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Значимым считали результат при $p < 0,05$.

Для анализа использовали язык R версии 4.1. Графическая оболочка для языка – JASP (версия 0.17).

Результаты

Элиминация клещей после стирки

Всего в опытах было исследовано три вида ткани. До стирки было заражено 45 образцов. Численность клещей в каждом образце составляла 200 ± 15 шт. После стирки единичные особи были выявлены в 21 (47%) образце.

Все клещи на образцах ткани погибли. Численность клещей после стирки без моющего средства достоверно уменьшилась более чем на два порядка – с 200 до



единичных экземпляров ($p < 0,001$). После стирки количество членистоногих в разных видах ткани варьировалось от 0 до 13 шт./5 см². В среднем количество особей составило около 2 шт./5 см². Медиана – 0 [0; 1]. При этом 34 (75%) образца содержали 0–1 шт./5 см², что является отличным показателем элиминации аллергена. Относительно высокое число (более пяти) экземпляров выявлено в четырех (6,7%) образцах. Ранговый тест Уилкоксона в зависимых группах до и после воздействия показал высокую степень достоверности между группами. Так, стирка на машинах с функцией подачи пара без моющего средства достоверно способствовала уменьшению концентрации клещей ($W = 1035$, $p < 0,001$).

Влияние типа ткани на элиминацию клещевых аллергенов

Анализ частоты выявления клещей после стирки (15 образцов каждого вида ткани) показал, что наиболее часто они обнаруживались на бязи – 67% (10 из 15) образцов, реже – на образцах байковой и махровой ткани – 40% (6 из 15) и 33% (5 из 15) соответственно. Однако достоверность анализа была невысокой: в парах «бязь – махровая ткань» (точный критерий Фишера составил 0,27, $p > 0,05$), «бязь – байка» (0,08, $p > 0,05$). Аналогичный результат получен и в паре «бязь – байка + махровая ткань» (0,11, $p > 0,05$).

Суммарно на всех образцах ткани из бязи определялись 56 экземпляров клещей, медиана на один образец – 2 [0; 4], из махровой ткани – шесть, медиана – 0 [0; 1], из байковой ткани – восемь экземпляров клещей, медиана – 0 [0; 1]. При этом на одном из образцов бязи было выявлено сразу 13 экземпляров клещей. Дисперсионный анализ в независимых группах показал значимые различия ($F = 6,79$, $p = 0,03$). Графически распределение представлено на рисунке.

При анализе частоты выявления клещей в образцах разных тканей (девять образцов на машину) установлено, что достоверных различий по частоте загрязненных образцов и общему количеству клещей не получено ($F = 1,15$, $p = 0,35$).

Обсуждение результатов

Клещи домашней пыли влияют на аллергика не только при вдыхании, вызывая ринит и астму, но и при контакте с поврежденной кожей, приводя к обострению атопического дерматита [11].

Стирка паром может элиминировать клещей без применения моющих средств. Так, в нашей работе обработка паром и режимы стирки с подачей пара True Steam и Spa Steam позволили эффективно и достоверно избавиться от клещевых аллергенов. Аналогичные работы проводились в других центрах, при этом целью многих из них было добиться результата без химического порошка – детергента, с которым многие пациенты связывают ряд симптомов.

В 2011 г. С.Ф. Chang и соавт. в целях борьбы с клещами домашней пыли на мягких игрушках оценили эф-

фект таких методов, как заморозка, сушка в горячем барабане сушильной машины и стирка с использованием натурального моющего средства – 0,2%-ного и 0,4%-ного эвкалиптового масла. Для этого были использованы 36 мягких игрушек, по 12 на каждый метод. Все три метода привели к значительному снижению живых клещей, в среднем на 95,1, 89,1 и 95,1% соответственно [12].

Y.J. Choi и соавт. изучали влияние температуры воды и режима полоскания при стирке в стиральной машине на эффективность удаления аллергенов клещей домашней пыли, перхоти собак и пылевых клещей. Наиболее эффективной оказалась стирка при 60 °С с функцией подачи пара. Режим полоскания также играл большую роль в удалении аллергенов, особенно при более низких температурах стирки – 30 и 40 °С [13]. Однако при стирке без порошка элиминация аллергенов животных была недостаточной. Было установлено, что аллергены кошек без моющего средства удаляются плохо [13]. Корейские ученые проанализировали способность стиральных и сушильных машин удалять аллергены животных с одежды. Коэффициент удаления аллергенов кошек и собак при стирке с моющим средством составил более 99,99%. После механической стирки без моющего средства показатели удаления были ниже как для аллергенов кошек, так и для аллергенов собак. Высокотемпературная сушка оказалась эффективной для удаления аллергенов собак, но менее эффективной для удаления аллергенов кошек.

Таким образом, для элиминации аллергенов с загрязненных постельных принадлежностей или одежды альтернативой детергенту могут быть представленные выше способы очистки.

Температурная обработка повышает эффективность элиминации аллергена. В нашей работе высокотемпературная обработка паром после стирки обеспечивала дополнительный эффект очищения. Даже на плотных тканях, таких как бязь, на которых клещи могут сохраняться после стирки, они погибали и их численность была несравнимо меньше (в самом загрязненном образце концентрация клещей снизилась в 15 раз).

До настоящего времени остается спорным вопрос о вреде использования детергентов и порошка для стирки белья. Прямой вред детергентов обусловлен риском развития аллергических болезней вследствие аллергических реакций непосредственно на компоненты порошка. Речь, в частности, идет о контактно-аллергическом дерматите, аллергическом рините и астме после вдыхания компонентов средства. Непрямой вред представлен повреждением естественных защитных факторов кожи, в том числе смыванием липидной пленки и разрушением межклеточных контактов, обеднением микробиоты.

В настоящее время гипотеза разрушения кожного барьера и облегчения проникновения аллергенов развивается в работах С.А. Akdis. Ученый связывает рост аллергических заболеваний на пыльцу и пищу



с разрушающим воздействием химикатов при попадании моющих средств и микропластика на кожу и в кишечник, после чего другие аллергены с большей вероятностью способны проникнуть в организм и вызвать аллергическую реакцию [14]. Считается, что порошок и мыло выступают проводниками для других видов аллергенов.

Однако пока не получено достаточно доказательств для отказа от применения гелей для душа и порошков для стирки, создаваемых химической промышленностью, в целях профилактики развития аллергических болезней [15].

В то же время установлено, что увеличенные концентрации детергентов при вдыхании и попадании на кожу играют значимую роль в развитии профессиональной аллергологической патологии у работающих на химических производствах [16].

Опыт авторов данного исследования также свидетельствует об обеспокоенности родителей пациентов, страдающих атопическим дерматитом. Некоторые из них в качестве причины обострения заболевания указывают использование средств для стирки. При этом они не связывают обострение кожного процесса с контактом с аллергенами клещей домашней пыли, эпителия животных и другими описанными триггерами.

Таким образом, существует определенная настороженность в отношении развития контактно-аллергического дерматита на моющие средства, поэтому необходимо более детальное изучение проблемы [17].

Химические аллергены не могут быть полноценными аллергенами, однако они являются признанными гаптенами. Химические аллергены демонстрируют свои потенциальные иммунологические свойства только после соединения с белками или белковоподобными субстанциями. Это означает, что гиперчувствительность будет проявляться в виде клеточных реакций непосредственно в коже, и специфические антитела могут не образовываться. В связи с этим специальных исследований крови для определения аллергии на порошок не создано, хотя в экспериментальных работах показано, что при контактах с подобными агрессивными средами активируются В-лимфоциты и вырабатываются антитела к гаптенно-белковым комплексам [18].

Контактно-аллергический дерматит может возникать в ответ на воздействие большинства химических соединений. Наиболее статистически вероятные эпизоды объединены в так называемый перечень аллергенов европейской серии. Этот перечень регулярно пересматривается профильным обществом по изучению контактного дерматита. В этом списке компоненты стирального порошка отсутствуют, что косвенно свидетельствует о редкости развития подобных случаев [19].

Не подтвердились реакции и на биоэнзимы – крупные белковые молекулы, синтезируемые бактериями и используемые для растворения белковых загрязнений. Поиск аллергии на энзим алкалазу в стираль-

ном порошке также не был успешен [20]. А. Sekkat и соавт. в течение 12 месяцев наблюдали группу рабочих, использовавших энзимсодержащие моющие средства для стирки одежды и отмывания сложных загрязнений, однако контактный дерматит у них не был зафиксирован [21].

В работе К. Sarlo и соавт. были проанализированы истории болезней 16 тыс. человек [22]. У 37 были обнаружены антитела против энзимов. При этом все пациенты с симптомами предполагаемой реакции на стиральный порошок были выявлены до 1970 г. У 14 лиц с антителами, которые наблюдались в 1980–2000-х гг., жалоб, связанных с использованием порошка и энзимов, не зафиксировано. Однако неясно, причина кроется в совершенствовании диагностики или более безопасном составе детергентов. Контактные реакции на бытовую химию могут быть связаны с консервантами. Изучение консерванта methylisothiazolinone показало, что после десяти минут стирки с коротким полосканием он не определялся в текстиле, поэтому не может вызвать нежелательной реакции [23].

Редкость аллергии на порошок доказали Е.М. Cornier и соавт. [24]. Из 2000 пациентов с атопическим дерматитом 6% было с экземой кистей. Связи между развитием патологии и использованием порошка не обнаружено.

Рабочая группа по изучению контактного дерматита дополнила представленные выше данные результатами своих наблюдений, однако пришла к аналогичным выводам [25].

Следует отметить, что кожная сыпь может наблюдаться после использования косметики и моющих средств. Большинство случаев связано с причинами, не зависящими от иммунологических специфических механизмов.

Чаще реакции на порошок – это химическое раздражение кожи вследствие недостаточного выполаскивания (простой раздражительный, ирритантный дерматит) или вообще не связанное с иммунологической реакцией на порошок, а являющееся следствием другой аллергии или вирусной инфекции.

Следовательно, аллергия на моющие средства – потенциально возможное, но крайне редкое явление в клинической практике. Патч- и прик-тесты с растворами порошка, которые не являются стандартизированной методикой диагностики, казуистически редко вызывают реакции. Чаще приходится сталкиваться со случаями неверного объяснения симптомов и простым раздражительным дерматитом.

Естественно, с развитием новых технологий и постоянным изменением состава порошка нельзя гарантировать, что вновь синтезированные химические соединения будут абсолютно безопасны, но на момент написания статьи можно констатировать, что аллергия на стиральный порошок актуальной проблемой аллергологии пока не является.

Наше исследование показало, что современные алгоритмы стирки с обработкой паром способны спра-



витель с клещевыми аллергенами на постельном белье. При их недоступности добавление моющего средства является вполне безопасным и значительно повышает эффективность удаления аллергенных триггеров. Согласно данным литературы, это особенно значимо при загрязнении тканей утероглобином кошек.

Клещи в отличие от других бытовых аллергенов, таких как аллергены собак и кошек, могут оставаться живыми при низкотемпературной стирке без детергента и переноситься и заражать одежду, жилище. В нашей работе показано более сложное очищение от клещей плотной хлопчатобумажной ткани, какой является бязь. Полученные результаты согласуются с данными L.G. Arlian и соавт. о влиянии на качество стирки типа ткани [26]. Ученые установили, что полиэстер отстирывался хуже хлопка, на более плотных одеялах из хлопка оставалось меньше клещей, чем на хлопковых рубашках из легкой ткани.

Заключение

Стиральные машины с функцией подачи пара эффективно элиминируют клещей домашней пыли с разных типов ткани. Пар и стирка при высоких температурах уничтожили практически всех клещей. Концентрация аллергена уменьшилась более чем в 15 раз. Однако плотные ткани способны сохранять большее количество аллергенов после стирки. Как следствие, стирку с паром можно использовать в качестве альтернативы применению моющих средств, если целью является избавление от клещевых аллергенов. Подобный метод позволяет добиться более полной элиминации релевантных аллергенов с постельных принадлежностей и нательной одежды.

Кроме того, альтернативные режимы стирки снижают количество используемых моющих средств для ухода за одеждой, предметами гигиены и постельным бельем, что может быть важно для аллергиков. 🌱

Литература

1. Wickman M., Lupinek C., Andersson N., et al. Detection of IgE reactivity to a handful of allergen molecules in early childhood predicts respiratory allergy in adolescence. *EBioMedicine*. 2017; 26: 91–99.
2. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Клинико-anamnestические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 40–48.
3. Elbers A.R., Blaauw P.J., Heijmans J.F., Tielen M.J. Een oriënterend onderzoek naar de mijtenfauna in stofmonsters uit varkens- en pluimveestallen in Nederland. Eerste vondst van de huisstofmijt *Dermatophagoides evansi* in pluimvee-stalstof in West-Europa. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 2000; 125 (22): 677–678.
4. Miller J.D. The role of dust mites in allergy. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 57 (3): 312–329.
5. Jiménez-Feijoo R., Pascal M., Moya R., et al. Molecular diagnosis in house dust mite-allergic patients suggests that Der p 23 is clinically relevant in asthmatic children. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2020; 30 (2): 127–132.
6. Mitsias D.I., Херападаки Р., Makris M., Papadopoulos N.G. Immunotherapy in allergic diseases – improved understanding and innovation for enhanced effectiveness. *Curr. Opin. Immunol.* 2020; 66: 1–8.
7. Radulovic S., Calderon M.A., Wilson D., Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 2010 (12): CD002893.
8. Желтикова Т.М. Контроль и элиминация бытовых аллергенов: результаты международных исследований. *Consilium Medicum. Приложение «Педиатрия»*. 2011; 36: 12–15.
9. Owen S., Morganstern M., Hepworth J., Woodcock A. Control of house dust mite antigen in bedding. *Lancet*. 1990; 335 (8686): 396–397.
10. Lah E.F., Musa R.N., Ming H.T. Effect of germicidal UV-C light (254 nm) on eggs and adult of house dustmites, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* (Astigmata: Pyroglyphidae). *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2012; 2 (9): 679–683.
11. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: atopический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 60 (1): 4–25.
12. Chang C.F., Wu F.F., Chen C.Y., et al. Effect of freezing, hot tumble drying and washing with eucalyptus oil on house dust mites in soft toys. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (6): 638–641.
13. Choi Y.J., Seong S., Lee K.S., et al. Effects of mechanical washing and drying on the removal of pet allergens. *Allergy Asthma Proc.* 2022; 43 (5): e25–e30.
14. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21 (11): 739–751.
15. Xian M., Wawrzyniak P., Rückert B., et al. Anionic surfactants and commercial detergents decrease tight junction barrier integrity in human keratinocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 890–893.e9.
16. Hole A.M., Draper A., Jolliffe G., et al. Occupational asthma caused by bacillary amylase used in the detergent industry. *Occup. Environ. Med.* 2000; 57 (12): 840–842.
17. Сергеев Ю.В., Гусева Т.П., Стась Л.И., Сластущенская И.Е. Оценка переносимости средств бытовой химии у пациентов с аллергическими заболеваниями кожи и верхних дыхательных путей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008; 4: 39–41.



18. Singleton H., Popple A., Gellatly N., et al. Anti-hapten antibodies in response to skin sensitization. *Contact Dermatitis*. 2016; 74 (4): 197–204.
19. Wilkinson M., Gonçalo M., Aerts O., et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019; 80 (1): 1–4.
20. White I.R., Lewis J., Alami A. Possible adverse reactions to an enzyme-containing washing powder. *Contact Dermatitis*. 1985; 13 (3): 175–179.
21. Sekkat A., Boghossian J., Cookman G.R. Risk assessment: a clinical study demonstrating the safety of a laundry detergent under paste use conditions / *Proceedings of 7th Pan African Conference of Dermatology*, 1995.
22. Sarlo K., Kirchner D.B., Troyano E., et al. Assessing the risk of type 1 allergy to enzymes present in laundry and cleaning products: evidence from the clinical data. *Toxicology*. 2010; 271 (3): 87–93.
23. Hofmann M.A., Giménez-Arnau A., Aberer W., et al. MI (2-methyl-4-isothiazolin-3-one) contained in detergents is not detectable in machine washed textiles. *Clin. Transl. Allergy*. 2018; 8: 1.
24. Cormier E.M., Sarlo K., Scott L.A., et al. Lack of type 1 sensitization to laundry detergent enzymes among consumers in the Philippines: results of a 2-year study in atopic subjects. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92 (5): 549–557.
25. Belsito D.V., Fransway A.F., Fowler J.F.Jr., et al. Allergic contact dermatitis to detergents: a multicenter study to assess prevalence. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002; 46 (2): 200–206.
26. Arlian L.G., Vyszynski-Moher D.L., Morgan M.S. Mite and mite allergen removal during machine washing of laundry. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (6): 1269–1273.

Evaluation of the Effectiveness of Steam Washing to Eliminate House Dust Mites *Pyroglyphidae*

S.S. Masalskiy, PhD¹⁻³, Yu.V. Ramazanova^{1, 2}, Yu.S. Smolkin, MD, PhD, Prof.^{1, 2, 4}, O.Yu. Smolkina¹, T.M. Zheltikova, DBS⁵

¹ Scientific-Clinical Center of Allergology and Immunology

² Association of Pediatric Allergists and Immunologists Russia

³ Medical University 'Reaviz', Moscow

⁴ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

⁵ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

Contact person: Sergey S. Masalskiy, masalsky@live.com

Elimination of antigens of house dust mites remains a difficult task of modern allergology.

Washing bed and underwear at high temperatures is traditionally considered the effective method of combating arthropods and is used to destroy pyroglyphic and scabies mites.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of tick elimination during the washing of fabrics in steam-powered washing machines.

Material and methods. We used five washing machines with the steam supply function True Steam and Spa Steam and three types of textiles – calico, bike and terry cloth.

To assess the effectiveness of tick elimination during washing, the culture of house dust mites grown in laboratory conditions was applied to fabric samples. House dust mites of the family *Pyroglyphidae* (*Acariformes*, *Astigmata*) *Dermatophagoides farinae* were used.

In each of the five washing machines, three samples of each type of textile were washed, a total of 45 units of fabric samples. After washing, the tissue samples were sent to the laboratory, where the number of remaining individuals was counted under the MBS-10 binocular microscope.

Results. All the ticks in the tissue samples died. The number of ticks after washing without detergent significantly decreased by more than two times – from 200 to single specimens ($p < 0.001$). In different fabrics after washing, the number of arthropods varied from 0 to 13 pcs./5 cm². The average number was about 2 pcs./5 cm².

When analyzing the frequency of detection of ticks after washing, the highest values were obtained on calico samples (67% (10 out of 15)). On samples of flannelette and terry cloth, ticks were detected in 40% (6 out of 15) and 33% (5 out of 15) cases, respectively ($p = 0.003$).

Conclusion. The results of the study indicate that steam treatment and washing at high temperatures effectively eliminate house dust mites from different types of textiles. However, dense fabrics after washing are able to retain a larger number of individuals.

We believe that steam washing should be considered as an alternative to using detergents if getting rid of tick allergens is a priority goal of washing.

Keywords: *Pyroglyphidae* house dust mites, textiles, tick elimination, washing machines with steam supply function



Нужна медицинская книга?
Закажите:

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

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!





¹ Научно-клинический
центр аллергологии
и иммунологии

² Ассоциация
детских аллергологов
и иммунологов России

³ Академия
постдипломного
образования
Федерального
научно-клинического
центра Федерального
медико-биологического
агентства

⁴ Донецкий
государственный
медицинский
университет
им. М. Горького

Значения и корреляция интерлейкина 4, общего и специфических иммуноглобулинов E, индекса SCORAD у лиц с атопическим дерматитом

Ю.С. Смолкин, д.м.н., проф.¹⁻³, А.С. Прилуцкий, д.м.н., проф.^{2, 4},
Ю.А. Лыгина^{2, 4}

Адрес для переписки: Юрий Соломонович Смолкин, smolkin@alerg.ru

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Значения и корреляция интерлейкина 4, общего и специфических иммуноглобулинов E, индекса SCORAD у лиц с атопическим дерматитом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 32–38.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-32-38

Цель – изучить частоту встречаемости атопического дерматита (АтД), сочетанного с пищевой аллергией (ПА) или без таковой, тяжесть его течения и симптомов, а также оценить уровень интерлейкина 4 (IL-4), общего иммуноглобулина E (tIgE) и специфических иммуноглобулинов E (sIgE) к лимону.

Материал и методы. Проведено открытое поперечное исследование в параллельных группах в отношении пациентов с АтД в сочетании с пищевой аллергией или без нее, – 134 и 31 человек соответственно. Средний возраст больных составил $4,60 \pm 1,67$ года. Диагноз АтД и ПА устанавливался в соответствии с имеющимися на сегодняшний день рекомендациями. Оценивали значения индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону.

Результаты. Удельный вес больных, у которых атопический дерматит сочетался с пищевой аллергией, составил 81,2%. У лиц с АтД и ПА отмечались достоверно более высокие значения индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону, большая степень поражения кожи, выраженность эритемы, отека, лихенификации. У 35,1% данной когорты наблюдалась сенсibilизация к аллергенам лимона, у 14,2% – аллергические реакции, связанные с его употреблением. При среднетяжелом и тяжелом течении АтД с ПА уровни IL-4, tIgE, sIgE были увеличены. Повышение в два – четыре раза уровня tIgE обуславливало более высокие концентрации IL-4, sIgE к лимону, значения индекса SCORAD, относительный риск и отношение шансов, частоту сенсibilизации к другим аллергенам. Установлены слабые корреляционные связи между тяжестью заболевания и концентрацией IL-4, tIgE, уровнями IL-4 и tIgE, уровнем tIgE и степенью нарушения сна.

Выводы. У 81,2% больных атопическим дерматитом встречается пищевая аллергия. Для данной популяции характерны более тяжелое течение, повышенные уровни IL-4, tIgE и sIgE к лимону, корреляция значений индекса SCORAD со значениями исследованных биологических маркеров.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, интерлейкин 4, общий и специфические иммуноглобулины E, корреляция, лимон



Введение

В настоящее время отмечается широкое распространение атопического дерматита (АтД) среди лиц разных возрастных групп.

У больных АтД регистрируются сопутствующие аллергические заболевания, в частности пищевая аллергия (ПА). При этом отмечается значительная вариабельность удельного веса лиц с АтД, у которых выявляется связь заболевания с пищевыми аллергенами [1].

При АтД значимая роль в реализации иммунологических механизмов аллергического воспаления кожи и аллергенспецифических опосредованных иммуноглобулинами E (IgE) реакций принадлежит интерлейкину 4 (IL-4). Данный цитокин регулирует секрецию иммуноглобулинов через дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и переключение их синтеза на синтез IgE.

Результаты исследований зависимости уровня IL-4 и общего IgE (tIgE) от тяжести АтД при сочетании с ПА и в отсутствие такового противоречивы. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев корреляция указанных выше маркеров оценивалась без учета сочетания АтД и ПА [2].

Так, существует ряд работ, не подтвердивших корреляции тяжести АтД с уровнем tIgE и IL-4 [3, 4]. Однако в некоторых работах были установлены корреляционные связи между тяжестью течения АтД и уровнями специфических IgE (sIgE) к отдельным пищевым аллергенам [5, 6]. При этом ни в одной из них не упоминается ассоциация тяжести АтД с другими показателями, характеризующими аллергическое воспаление с участием sIgE к лимону. Известно, что наряду с другими цитрусовыми лимон может вызывать различные аллергические реакции, поэтому представляется актуальным изучение его роли в развитии АтД и ПА.

Целью настоящего исследования стала оценка частоты встречаемости АтД, сочетающегося или не сочетающегося с пищевой аллергией, а также тяжести его течения и симптомов, значений и корреляционных связей индекса SCORAD и отдельных его показателей, IL-4, tIgE и sIgE к лимону в данной когорте пациентов.

Материал и методы

Отбор пациентов проводился методом случайной выборки с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения:

- установленный клинический диагноз АтД;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие результатов специфического аллергологического обследования для определения ПА.

Критерии исключения:

- наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие системных инфекционных заболеваний;
- проведение аллергенспецифической иммунотерапии в анамнезе;
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Исследование выполнено в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации, а также Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России (протокол № 26/5-1 от 14.04.2021).

Обследованы 165 больных АтД в возрасте от четырех месяцев до 55 лет. Средний возраст участников исследования составил $4,60 \pm 1,67$ года.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ПА. Первую группу составили 134 больных АтД и ПА, вторую – 31 пациент с АтД без ПА. В первой группе было 69 (51,5%) лиц мужского и 65 (48,5%) – женского пола, во второй – 15 (48,4%) и 16 (51,6%) соответственно. При этом в первой группе было 118 (88,1%) детей, во второй – 27 (87,1%). Удельный вес взрослых в вышеуказанных подгруппах составил 11,9 и 12,9% соответственно.

Группы существенно не различались по полу и возрасту. Диагноз АтД устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [7].

Для определения степени тяжести заболевания использовали индекс SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis). Его значения менее 25 баллов расценивались как легкая степень тяжести АтД, от 25 до 50 баллов – средняя степень тяжести болезни, более 50 баллов – тяжелая степень.

Статистические различия оцениваемых показателей определяли в подгруппах с легким, среднетяжелым и тяжелым течением АтД. Две последние подгруппы из-за небольшого количества выборки с тяжелым течением АтД (девять и один пациент соответственно) были объединены. Различия по полу и возрасту в подгруппах пациентов с различной степенью тяжести АтД были несущественными.

Диагнозы «атопия» и «пищевая аллергия» устанавливали исходя из анализа истории болезни, аллергического анамнеза, результатов клинического обследования, аллергических реакций на пищевые аллергены, данных пробной элиминационной диеты, концентрации tIgE и определения повышенного уровня sIgE-антител и/или положительных прик-тестов, в том числе со свежими фруктами, овощами и др., доказывающих сенсibilизацию, согласно международным требованиям [7, 8].

Определение уровня tIgE, sIgE, IL-4 в сыворотке крови проводилось с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Укрмед-Дон», ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького», Донецк), характеризующихся высокой аналитической чувствительностью [9], с использованием иммуноферментного анализатора LabLine-022 Awareness Technology (США).

Контрольная группа, условно здоровые лица ($n = 24$), существенно не отличалась по полу и возрасту от первой и второй групп.

Референсные значения возрастных уровней tIgE, sIgE, IL-4 устанавливали на основании данных литературы, в том числе собственных исследований [9].



В связи с широким возрастным диапазоном участников с целью максимально возможного исключения влияния данных различий оценку корреляции биомаркеров аллергии и тяжести течения АтД, значений IL-4, tIgE и sIgE, проводили с рассчитанными в процентах показателями от возрастной нормы.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ MedStat [10]. Эта программа отличается удобным дизайном. При этом получаемые с ее помощью данные сопоставимы с результатами, получаемыми при использовании программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США, 2007 г.). Согласно расчету размера выборки, количество отобранных пациентов было достаточно для статистических исследований.

Непараметрический анализ показателей включал расчет медианы (Me), ее ошибки ($\pm m$), 25%-ного и 75%-ного квартилей (Q 25%; Q 75%), минимального и максимального значений, левого и правого 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для сравнения данных между группами применяли U-критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с использованием коэффициента Кендалла (tau). Сила корреляционных связей оценивалась по шкале Чеддока. Учитывались значения tau, которые равнялись или превышали 0,3, при $p < 0,05$. Для оценки возможного влияния факторов риска на степень тяжести АтД рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ) [11].

Ограничения исследования

Одним из ограничений исследования стал поперечный дизайн. Проспективное наблюдение в динамике, веро-

ятно, позволит подтвердить стабильность связей между исследованными показателями.

Ограничением исследования также был широкий возрастной диапазон пациентов. Как было отмечено ранее, с целью максимального снижения влияния возрастных различий при установлении связи тяжести атопического дерматита, оцениваемой по индексу SCORAD, значения индекса коррелировали с уровнями IL-4, tIgE, sIgE, выраженными в процентах от возрастной нормы.

Результаты

У 81,2% обследованных АтД сочетался с ПА. В данной когорте регистрировались более высокие средние значения IL-4, tIgE и sIgE к лимону ($p < 0,001$) и индекса SCORAD ($p = 0,008$) по сравнению с когортой без ПА (табл. 1). При этом уровни оцениваемых биомаркеров в данных группах также были существенно выше, чем в контрольной группе.

При сопоставлении пациентов первой и второй групп у первых отмечено существенное повышение распространенности поражения кожи, выраженности эритемы, отека и лихенификации ($p = 0,034$, $p = 0,014$, $p = 0,011$, $p = 0,048$ соответственно).

У всех пациентов с АтД и ПА имела место специфическая сенсibilизация к различным пищевым аллергенам животного и/или растительного происхождения. При этом у 41 (30,6%) – только к аллергенам растительного происхождения, у 9 (6,7%) – только к аллергенам животного происхождения. У 84 (62,7%) больных выявлены повышенные уровни sIgE как к растительным, так и к животным аллергенам. У части пациентов были обнаружены диагностические уров-

Таблица 1. Значения индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону у пациентов первой и второй групп

Показатель	Индекс SCORAD, балл		IL-4, пг/мл		IgE, МЕ/мл			
	первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа	общий		специфический	
					первая группа	вторая группа	первая группа	вторая группа
Me	25,7	21,4	25,4	12,5	150,9	35,3	0,21	0,15
$\pm m$	1,58	2,25	0,88	1,31	10,36	5,24	0,04	0,02
Q 25%	16,5	12,5	17,9	8,4	104,7	21,2	0,17	0,13
Q 75%	35,4	28,3	29,3	17,3	198,5	64,0	0,29	0,21
Минимум	3,6	3,6	5,2	5,1	46,4	10,2	0,11	0,1
Максимум	83,4	35,0	52,7	26,3	808,6	98,9	45,3	0,34
Левый 95% ДИ	21,7	13,4	23,8	9,4	140,4	33,0	0,19	0,14
Правый 95% ДИ	28,5	27,9	26,3	14,5	171,5	59,2	0,22	0,18
p	0,008		< 0,001		< 0,001		< 0,001	

Таблица 2. Значения tIgE и sIgE, а также IL-4 у пациентов первой группы в зависимости от степени тяжести АтД, Me \pm m

Степень тяжести АтД	Количество обследованных, абс.	IgE, МЕ/мл		IL-4, пг/мл
		общий	специфический	
Легкая	65	123,9 \pm 16,35*	0,21 \pm 0,2*	22,3 \pm 1,23*
Среднетяжелая и тяжелая	69	161,4 \pm 12,53	0,83 \pm 0,48	27,1 \pm 1,22

* Статистически значимые различия между пациентами с различной тяжестью АтД ($p < 0,05$).



ни sIgE и к другим группам аллергенов (пыльцевым, бытовым и др.).

Следует отметить, что у 46 (35,1%) пациентов второй группы отмечена сенсibilизация к аллергенам лимона. При этом зафиксирована сильная ($\tau > 0,7$) корреляция с интенсивностью сенсibilизации к аллергенам лимона, мандарина и апельсина. Различные аллергические реакции, связанные с употреблением в пищу лимона, наблюдались у 19 (14,2%) обследованных.

При анализе показателей специфической сенсibilизации к лимону у страдающих АтД и ПА установлено, что частота выявления сенсibilизации более 0,7 МЕ/мл была статистически значимо выше ($p = 0,004$) при среднетяжелом и тяжелом течении АтД.

Оценка медианы уровня IL-4, tIgE и sIgE к лимону у пациентов с АтД и ПА в зависимости от степени тяжести процесса представлена в табл. 2. Различия между указанными выше показателями оказались достоверными ($p < 0,05$).

У лиц с атопическим дерматитом различной степени тяжести, не страдавших пищевой аллергией, достоверных различий в отношении концентрации оцениваемых биологических маркеров не зарегистрировано.

Для изучения возможного влияния концентрации tIgE на тяжесть течения и другие анализируемые биомаркеры в зависимости от его уровня в первой группе были рассчитаны средние значения анализируемых показателей. При уровне tIgE, в два раза и более превосходящем возрастную норму, отмечены статистически достоверные более высокие значения индекса SCORAD ($p < 0,001$) и IL-4 ($p < 0,001$) по сравнению с показателем в размере менее двух возрастных норм. Определено также повышение значения индекса SCORAD ($p < 0,001$), концентрации IL-4 ($p < 0,001$) и sIgE к лимону ($p = 0,025$) у пациентов с уровнем tIgE, в три раза и более превосходящим возрастную норму, по сравнению с больными, у которых данный показатель был ниже трех возрастных норм. Немаловажным является факт расширения частоты случаев сенсibilизации при исследовании пищевых аллергенов у лиц с уровнем tIgE, в три-четыре раза превосходящим норму. Так, в данной популяции процент выявления диагностических уровней sIgE к пищевым продуктам был достоверно выше к общему количеству исследованных аллергенов (среди пациентов с tIgE более четырех возрастных норм) и аллергенам животного происхождения (у пациентов с tIgE более двух – четырех возрастных норм).

Среди пациентов с уровнем tIgE, превосходящим возрастную норму в два и три раза, также был проведен расчет ОР среднетяжелого и тяжелого течения АтД. При значениях tIgE свыше двух и трех возрастных норм ОР среднетяжелого и тяжелого течения патологии увеличивался на $1,343 \pm 0,096$ (95% ДИ 1,113–1,620) и $1,640 \pm 0,202$ (95% ДИ 1,105–2,437) соответственно. Отношение шансов среднетяжелого и тяжелого течения АтД при значениях tIgE более двух возрастных норм составило $4,085 \pm 0,473$ (95% ДИ 1,617–10,322), более трех возрастных норм – $2,414 \pm 0,354$ (95% ДИ 1,205–4,834).

Таблица 3. Корреляционная связь между значениями индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону у пациентов первой группы

Переменные	Индекс SCORAD	IL-4	tIgE	sIgE к лимону
Индекс SCORAD	–	0,304	0,311	Нет
IL-4	0,304	–	0,381	0,145
tIgE	0,311	0,381	–	Нет
sIgE к лимону	Нет	0,145	Нет	–

Примечание: для всех приведенных показателей достоверность различий $p < 0,05$.

Полученные данные были статистически достоверными ($p < 0,05$).

В ходе дальнейшего анализа в первой группе определены связи исследуемых показателей с тяжестью течения АтД (табл. 3). Установлены статистически значимые слабые прямые корреляции значения индекса SCORAD с концентрацией IL-4 и tIgE. При этом в данной группе достоверная корреляция уровня sIgE к лимону с тяжестью АтД отсутствовала. У лиц с АтД и ПА также была установлена достоверная прямая слабая корреляционная связь между уровнем IL-4 и tIgE. Необходимо отметить, что у пациентов с АтД без ПА статистически значимые корреляционные связи установлены только между уровнем IL-4 и tIgE ($\tau = 0,441$, $p < 0,05$).

При оценке связей отдельных симптомов SCORAD с изучаемыми биомаркерами в первой группе статистически значимая корреляция, превышающая 0,3, была выявлена только между концентрацией tIgE и нарушением сна ($\tau = 0,301$, $p < 0,05$). Следует отметить, что корреляции уровня sIgE к лимону ни с одним из объективных или субъективных симптомов SCORAD не установлено.

При изучении корреляционных связей между концентрациями биомаркеров аллергии и количеством выявленных пищевых аллергенов животного и растительного происхождения (в процентах от количества исследованных аллергенов при определении специфической сенсibilизации к продуктам питания) обнаружены статистически достоверные прямые связи концентрации tIgE с количеством всех выявленных аллергенов ($\tau = 0,327$, $p < 0,05$) и аллергенов животного происхождения ($\tau = 0,321$, $p < 0,05$). Выявлены также статистически значимые ассоциации между уровнем IL-4 и количеством выявленных (в процентах) аллергенов животного происхождения ($\tau = 0,384$, $p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты в отношении высокого удельного веса одновременно страдающих АтД и ПА среди случайно обратившихся за медицинской помощью несколько превышают данные, представленные в литературе. Так, по оценкам экспертов, количество таких больных может варьироваться от 40 до 80% [1]. Наши результаты о корреляции уровня IL-4 со значениями индекса SCORAD в данной популяции согласуются с результатами других исследователей. В частности,



в ряде работ описана связь интенсивности продукции данного цитокина, уровня его экспрессии в очагах поражения со степенью тяжести атопического дерматита [12–14]. Так, в работе Е.Н. Волковой и соавт. у пациентов с АтД выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь средней силы между значениями IL-4 и SCORAD ($r = 0,51, p < 0,05$) [12]. M. Suárez-Fariñas и соавт. показали корреляционную связь высокой интенсивности экспрессии IL-4 клетками в очаге поражения с тяжестью течения экзогенного атопического дерматита [14]. В эксперименте было обнаружено, что CD⁴⁺-Т-лимфоциты и IL-4, а не IL-10 или интерферон γ , являются цитокинами, ассоциирующимися с появлением симптомов аллергии у мышей C57BL/6. Установлено, что у мышей с аллергическим дерматитом уровень IL-4 увеличивался и коррелировал со степенью обострения болезни. Данные других научных публикаций о связи тяжести АтД с продукцией клетками IL-4, индуцированного различными медиаторами, в том числе пищевыми аллергенами, также косвенно подтверждают наши результаты. Так, индуцированная овальбумином экспрессия IL-4 мононуклеарами периферической крови у детей до двух лет с АтД и ПА, исследованная M. Kimura и соавт., статистически значимо коррелировала с тяжестью течения заболевания ($\rho = 0,5, p < 0,005$) [13].

Необходимо отметить, что публикации, посвященные связи вышеуказанного цитокина с тяжестью АтД, демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании W. Barlianto и соавт., проведенном среди детей до года, которые страдали АтД, не получено достоверной корреляции между значениями IL-4 и индекса SCORAD [15]. Вместе с тем в данной работе уровень IL-4 в сыворотке крови был статистически значимо выше у детей с умеренным АтД по сравнению с детьми с легким течением заболевания, что согласуется с нашими результатами. Так, нами установлено, что более высокая концентрация данного цитокина имела место у страдающих АтД и ПА в подгруппах со среднетяжелым и тяжелым течением АтД. Отсутствие корреляционной связи между значениями IL-4 и тяжестью АтД также показано в работе K. Vodoog и соавт., несмотря на достоверно более высокие концентрации данного цитокина в сыворотке крови больных АтД по сравнению с лицами контрольной группы [16]. Более высокие концентрации IL-4 у больных АтД по сравнению со здоровыми лицами подтверждаются данными и других работ [12, 15].

Для патогенеза АтД характерно сочетание IgE- и не-IgE-зависимых механизмов.

Большинство изученных нами работ подтверждает выявленную нами корреляционную связь между уровнем общего IgE и тяжестью течения АтД. Так, H.C. Kuo и соавт. при изучении различных биомаркеров у детей с АтД установили достоверные слабые прямые ассоциации значений tIgE со значениями индекса SCORAD как в общей группе пациентов детского возраста ($\rho = 0,319, p < 0,001$), так и в отдельных возрастных подгруппах детей до шести лет ($\rho = 0,206, p < 0,001$) и старше шести лет ($\rho = 0,432, p < 0,001$) [5]. N. Laske и соавт.

также установили наличие корреляции между данными показателями [17]. M. Suárez-Fariñas и соавт., а также A. Rosińska-Więckowicz и соавт. при изучении ассоциации уровня tIgE с тяжестью течения экзогенного и эндогенного АтД обнаружили статистически значимую связь различной силы в подгруппах с экзогенным АтД ($r = 0,55, p < 0,001$ и $r = 0,76, p < 0,001$ соответственно) [14, 18]. Связь концентрации IgE с тяжестью течения АтД показана и в ряде других исследований. Однако в работе W. Barlianto и соавт. было отмечено отсутствие корреляции между значениями индекса SCORAD и tIgE [15]. В некоторых исследованиях продемонстрировано наличие связи между показателями специфической сенсибилизации к продуктам питания и тяжестью течения АтД. Так, H.C. Kuo и соавт. с помощью линейной регрессии выявили достоверную связь уровня sIgE к сыру чеддер со значением индекса SCORAD [5]. Кроме того, в работе K.L. Hon и соавт. установлена прямая ассоциация между количеством пищевых аллергенов и тяжестью течения АтД у детей, обследованных на наличие специфических IgE-антител к десяти наиболее распространенным пищевым аллергенам (белок яйца, говядина, пшеница, апельсин, креветки и др.) [6]. Коэффициент Спирмена между количеством выявленных положительных пищевых sIgE и общим и объективным значением индекса SCORAD, областью поражения кожи составил $\rho = 0,42 (p < 0,001)$, $\rho = 0,45 (p < 0,001)$, $\rho = 0,50 (p < 0,001)$ соответственно.

Отсутствие корреляционных связей между тяжестью АтД и специфической сенсибилизацией к аллергенам лимона в нашей работе, вероятно, связано с рядом причин. Лимон зачастую не включается в рацион питания детей из-за кислого вкуса. Несомненно, помимо других причин это может оказывать влияние на развитие сенсибилизации к данному продукту. Так, недавно нами впервые было показано, что уровень sIgE-антител существенно ($p = 0,038$) различается у аллергиков, использующих и не использующих данный продукт в рационе [19]. Кроме того, у многих детей лимон не используется постоянно, и он не является аллергеном, на который часто развиваются клинические реакции. При выявлении сенсибилизации и связи обострений аллергии с употреблением лимона его возможно быстро элиминировать. Однако следует помнить, что обнаружить сенсибилизацию и связь обострения аллергии с употреблением данного продукта не всегда просто. Определенную сложность представляет диагностика отсроченных реакций, возможность которых впервые была доказана нами [20].

У лиц с АтД и ПА указанные выше причины в комплексе с различиями патогенеза аллергии, в том числе генетическими особенностями, вовлечением различных медиаторов, различиями блокирующих проявления аллергии механизмов, несомненно, снижают вероятность выявления корреляционных связей, показателей регрессии, уменьшают их стабильность. Вместе с тем нами показано, что при увеличении тяжести АтД, сочетающегося с ПА, существенно возрастают и средние концентрации tIgE, sIgE и IL-4. Примечательно, что в данной популяции достоверное увеличение уровня



sIgE к лимону, частота достижения их значения более 0,7 МЕ/мл отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении болезни. Кроме того, возрастание уровня tIgE в два – четыре раза по сравнению с возрастными нормами ассоциировано с существенным увеличением значений индекса SCORAD, IL-4, sIgE, ОР и ОШ среднетяжелого и тяжелого течения АтД, повышением частоты сенсibilизации.

Полученные нами данные о развитии полисенсibilизации при более высоких концентрациях tIgE также подтверждаются результатами других работ [21].

Таким образом, мы установили, что удельный вес больных, у которых атопический дерматит сочетается с пищевой аллергией, составлял 81,2% от общего количества пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу АтД. При этом среди пациентов с АтД и ПА в отличие от лиц с АтД без ПА отмечались достоверно более высокие значения индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону, более тяжелые симптомы АтД, а именно распространенность поражения кожи, выраженность эритемы, отека и лихенификации ($p = 0,034$, $p = 0,014$, $p = 0,011$ и $p = 0,048$ соответственно). Установлено, что у 35,1% пациентов с АтД и ПА имела место сенсibilизация к аллергенам лимона, у 14,2% – аллергические реакции, связанные с его употреблением в пищу, причем в данной подгруппе зарегистрированы более высокие средние значения уровня IL-4, tIgE-, sIgE-антител к лимону с возрастанием частоты выявления специфической сенсibilизации к лимону более 0,7 МЕ/мл при среднетяжелом и тяжелом течении АтД по сравнению с легким течением. Определено, что значения IL-4, sIgE к лимону и индекса SCORAD, ОР и ОШ среднетяжелого и тяжелого течения, частота сенсibilизации были существенно выше у пациентов с концентрацией tIgE, в два – четыре раза превышающей возрастную норму. При сочетании АтД и ПА установлены статистически значимые слабые корреляционные связи тяжести заболевания с концентрацией IL-4 и tIgE, а также уровня IL-4 и tIgE ($p < 0,05$). Последний показатель также влиял на степень нарушения сна.

Представленные результаты свидетельствуют о важности исследованных биомаркеров, их патогенетической

роли в развитии аллергического воспаления при АтД. Полагаем, что уровни tIgE, IL-4, sIgE-антител к лимону можно рассматривать в качестве предикторов среднетяжелого и тяжелого течения АтД, особенностей его развития, а также пищевой аллергии.

Выводы

На основании представленных данных можно сделать следующие выводы.

1. Удельный вес больных, у которых атопический дерматит сочетается с пищевой аллергией, составляет 81,2% от общего количества обратившихся за медицинской помощью.
2. Среди больных АтД и ПА отмечаются достоверно более высокие значения индекса SCORAD, IL-4, tIgE и sIgE к лимону, большая распространенность поражения кожи, выраженность эритемы, отека и лихенификации.
3. У 35,1% пациентов с АтД и ПА имеет место сенсibilизация к аллергенам лимона, у 14,2% – аллергические реакции, связанные с его употреблением. При среднетяжелом и тяжелом течении АтД, сочетающегося с ПА, зарегистрированы более высокие уровни IL-4, tIgE, sIgE с повышением частоты выявления специфической сенсibilизации к лимону более 0,7 МЕ/мл по сравнению с легким течением патологии.
4. У лиц с АтД и ПА значения IL-4, sIgE к лимону, индекса SCORAD, ОР и ОШ развития среднетяжелых и тяжелых форм, частота сенсibilизации существенно выше при концентрации tIgE, превышающей возрастную норму в два – четыре раза.
5. Установлены статистически значимые слабые корреляционные связи тяжести заболевания с концентрациями IL-4, tIgE, уровня IL-4 с уровнем tIgE, уровня tIgE со степенью нарушения сна.

Конфликт интересов

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

Источники финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Литература

1. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1071–1078.
2. Yoon J.H., Nam Y., Song E.Y., et al. CCL28 cannot replace IgE for severity by objective SCORAD index in atopic dermatitis in children. *Clin. Lab.* 2015; 61 (10): 1577–1580.
3. Leonardi S., Rotolo N., Vitaliti G., et al. IgE values and T-lymphocyte subsets in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (5): 529–534.
4. Shaheen M.A., Attia E.A., Louka M.L., Bareedy N. Study of the role of serum folic acid in atopic dermatitis: a correlation with serum IgE and disease severity. *Indian J. Dermatol.* 2011; 56 (6): 673–677.
5. Kuo H.C., Chu C.H., Su Y.J., Lee C.H. Atopic dermatitis in Taiwanese children: the laboratory values that correlate best to the SCORAD index are total IgE and positive Cheddar cheese IgE. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (30): e21255.
6. Hon K.L., Chan I.H., Chow C.M., et al. Specific IgE of common foods in Chinese children with eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (1 Pt. 1): 50–53.
7. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. Атопический дерматит: клинические рекомендации. М., 2021.



- Chopra R., Vakharia P., Sacotte R., et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2017; 177 (5): 1316–1321.
- Прилуцкий А.С. Разработка и использование инновационных методов диагностики и лечения иммунной патологии. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2020; 25 (2): 127–132.
- Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк, 2006.
- Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение.* 2016; 6: 5–39.
- Волкова Е.Н., Морозов С.Г., Тарасова М.В. и др. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных atopическим дерматитом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014; 90 (2): 26–30.
- Kimura M., Obi M. Ovalbumin-induced IL-4, IL-5 and IFN-gamma production in infants with atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2005; 137 (2): 134–140.
- Suárez-Fariñas M., Dhingra N., Gittler J., et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (2): 361–370.
- Barlianto W., Wulandari D., Sari T.L., et al. Vitamin D, cytokine profiles, and disease severity in infants with atopic dermatitis: a single centre, cross-sectional study. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022; 39 (4): 793–799.
- Bodoor K., Al-Qarqaz F., Heis L.A., et al. IL-33/13 axis and IL-4/31 axis play distinct roles in inflammatory process and itch in psoriasis and atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020; 13: 419–424.
- Laske N., Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2004; 15 (1): 86–88.
- Rosińska-Więckowicz A., Czarnecka-Operacz M., Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2016; 33 (3): 211–218.
- Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Влияние потребления лимона на выработку специфических IgE-антител у лиц с пищевой аллергией. *Архив клинической и экспериментальной медицины.* 2023; 32 (1): 48–51.
- Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 19 (2): 270–278.
- Ramirez D.A. The natural history of mountain cedar pollinosis. *Allerg. Immunol. (Paris).* 2000; 32 (3): 86–91.

Levels and Correlations of Interleukin 4, Total and Specific Immunoglobulins E, SCORAD Index in Persons with Atopic Dermatitis

Yu.S. Smolkin, MD, PhD, Prof.¹⁻³, A.S. Prilutskiy, MD, PhD, Prof.^{2,4}, Yu.A. Lygina^{2,4}

¹ Scientific-Clinical Center of Allergology and Immunology

² Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

⁴ M. Gorky Donetsk State Medical University

Contact person: Yuriy S. Smolkin, smolkin@alerg.ru

Objective – to study the frequency of occurrence of atopic dermatitis (AD) combined with food allergy (FA) or not, the severity of the course and symptoms of AD, interleukin 4 (IL-4), total immunoglobulin E (tIgE) and specific immunoglobulins E (sIgE) to lemon.

Material and methods. An open cross-sectional study in parallel groups of people with AD combined with food allergy or without it (134 and 31 people, respectively). Median age was 4.60 ± 1.67 years. The diagnosis of AD and FA was established in accordance with existing recommendations. SCORAD, IL-4, tIgE and sIgE to lemon were studied.

Results. The proportion of patients with atopic dermatitis combined with food allergies is 81.2% of the total number of patients. Among AD patients with FA, there are significantly higher values of SCORAD, IL-4, tIgE and sIgE to lemon, a greater prevalence of skin lesions, severity of erythema, edema, and lichenification. 35.1% of these patients are sensitized to lemon allergens, 14.2% have allergic reactions associated with its consumption. In moderate and severe AD with FA, the levels of IL-4, tIgE, and sIgE are increased. Levels of tIgE 2–4 times higher than normal cause higher concentrations of IL-4, sIgE to lemon, increased SCORAD, relative risk and odds ratio, and frequency of sensitization to other allergens. Weak correlations have been established between the severity of the disease and the concentrations of IL-4, tIgE, the relationship between the levels of IL-4 and tIgE, tIgE and the degree of sleep disturbance.

Conclusions. In patients with atopic dermatitis, combination with food allergy occurs in 81.2%. This subgroup of patients is characterized by a more severe course, increased levels of IL-4, tIgE and sIgE to lemon, and a correlation of the SCORAD index with the studied biological markers.

Keywords: atopic dermatitis, food allergy, interleukin 4, total and specific immunoglobulins E, correlation, lemon



актуальные вопросы
эндоскопии
Санкт-Петербург

РОССИЙСКОЕ
ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



15-я Юбилейная научно-практическая конференция

ЭНДО СКОПИЯ

будущее медицины

27-30 марта 2024

Санкт-Петербург
гостиница
«Московские ворота»

#эндоскопия 
rusendo.ru

15 лет 
главное событие
эндоскопии в России



¹ Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

³ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства

⁴ Республиканский кожно-венерологический диспансер, г. Грозный

Эффективность дупилумаба при лечении тяжелого атопического дерматита у детей

Д.Ш. Мачарадзе, д.м.н.¹, В.А. Мухортых, к.м.н.^{2,3}, Х.А. Янаева, к.м.н.⁴

Адрес для переписки: Валерий Алексеевич Мухортых, valera-89@yandex.ru

Для цитирования: Мачарадзе Д.Ш., Мухортых В.А., Янаева Х.А. Эффективность дупилумаба при лечении тяжелого атопического дерматита у детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 40–45.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-40-45

В статье рассмотрены вопросы эффективности и безопасности первого моноклонального антитела дупилумаба при лечении атопического дерматита (АтД). В силу возрастных ограничений применения иммуномодулирующих препаратов при тяжелой форме АтД дупилумаб стал первым альтернативным препаратом для системной терапии. Освещены также вопросы оценки эффективности препарата с помощью разных инструментов, самыми распространенными среди которых являются EASI, IGA и РОЕМ. Данные методы оценки используют на исходном уровне и после 16 недель лечения. Проанализированы причины неэффективности дупилумаба, нежелательные реакции на фоне его применения. Так, в 2017 г. после начала использования дупилумаба в литературе появилось описание случаев ранее неизвестных неблагоприятных явлений, в частности Th17-ассоциированных заболеваний типа псориазоформного дерматита, дупилумаб-ассоциированного артрита, фациальной эритемы. Представлены собственные результаты наблюдения пациента с тяжелым АтД, в частности данные физикального осмотра, лабораторных исследований, оценка эффективности дупилумаба с помощью РОЕМ.

Ключевые слова: атопический дерматит, дупилумаб, дети, РОЕМ

Введение

При лечении атопического дерматита (АтД) средней и тяжелой степени, как правило, назначают средние и сильнодействующие топические глюкокортикостероиды (тГКС). Такое лечение проводится до тех пор, пока обострение не будет купировано [1]. В дальнейшем на ранее пораженные участки кожи рекомендуют наносить топические ингибиторы кальциневрина или тГКС средней и высокой активности (проактивная терапия). В случае недостаточной эффективности такой терапии следующим шагом является назначение системных препаратов, в частности ГКС перорально или парентерально. У госпитализированных больных используют влажные обертывания. Иммуносупрессанты (циклоsporин А, off-label метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) имеют возрастные ограничения. Немаловажное значение для оптимального лечения заболевания имеют образовательные программы [1].

В 2017 г. для лечения средней и тяжелой степени АтД у детей с шести лет был разрешен генно-инженерный

биологический препарат (ГИБП) дупилумаб. С июня 2023 г. в РФ возрастное ограничение было снижено, теперь препарат можно применять у детей старше шести месяцев.

За прошедшее время накоплен определенный опыт использования дупилумаба, позволяющий судить о его эффективности и безопасности у взрослых и детей не только с АтД, но и с другими Т2-ассоциированными заболеваниями, такими как бронхиальная астма, хронический риносинусит с полипозом носа, эозинофильный эзофагит [1–4].

Однако у некоторых больных, чаще взрослых, описаны случаи недостаточного ответа на дупилумаб. Так, его использование не приводило к достижению контроля над АтД и было ассоциировано с развитием ряда новых побочных реакций [2, 6–8].

С учетом высокой стоимости терапевтических моноклональных антител требуется тщательный отбор пациентов для такого лечения. В то же время использование ГИБП позволяет значительно улучшить качество жизни больных АтД.



В статье рассмотрено несколько критических моментов, которые следует учитывать при оценке эффективности дупилумаба в условиях реальной клинической практики. Кроме того, представлен клинический случай в отношении ребенка шести лет, страдавшего АтД, демонстрирующий эффективность препарата.

Механизмы действия дупилумаба при atopическом дерматите

Дупилумаб ингибирует ключевые цитокины Th2-лимфоцитов – интерлейкины (IL) 4 и 13, которые играют решающую роль в патогенезе АтД. Они способствуют развитию воспаления, зуда, продукции иммуноглобулина E (IgE) в В-клетках, стимулируют привлечение эозинофилов в ткань, индуцируют выживание и активацию Th2-клеток, воздействуют на дифференцировку кератиноцитов, подавляют выработку филагтрина и молекул клеточной адгезии, обуславливая нарушение кожного барьера, и т.д. [9]. В связи с этим именно IL-4 и IL-13 были идентифицированы как терапевтические мишени при разработке новых препаратов.

Дупилумаб является полностью моноклональным антителом человека, который связывается с субъединицей рецептора IL-4Ra, общей цепочки рецепторов IL-4 и IL-13. Поскольку IL-4Ra экспрессируется на многих воспалительных клетках, участвующих в иммунопатогенезе АтД (например, кератиноцитах, Т-клетках, дендритных клетках и эозинофилах), его блокирование будет сопровождаться мощным противовоспалительным эффектом. При применении дупилумаба улучшаются клинические проявления заболевания, что подтверждается изменениями на клеточно-молекулярном уровне. Препарат значительно подавляет экспрессию генов, связанных с Th17/Th22, но повышает экспрессию генов эпидермальной дифференцировки и барьерных компонентов (например, филагтрина, лорикрина, липидных продуктов) [10]. Частичные изменения этих параметров наблюдались уже через две недели лечения, а полный ответ – через восемь недель [10]. Парадоксально, но при использовании дупилумаба уровни IL-4 и IL-13 в сыворотке крови даже увеличивались. Ингибирование IL-4Ra не влияет на выработку тимического стромального лимфопоэтина и IL-33, которые стимулируют врожденные лимфоидные клетки группы 2 и Th2-клетки [11].

IL-4 и IL-13 также участвуют в сигнальном пути янускиназа (JAK)/STAT, по которому передаются сигналы от активированных рецепторов этих цитокинов внутрь клетки, что приводит к изменению экспрессии генов и активности многих ферментов [12]. Подавляющее большинство цитокинов, связанных с патогенезом АтД, используют пути JAK1/2, некоторые – JAK2/Tyk2 и JAK1/3.

Данные о влиянии дупилумаба на уровни общего IgE и эозинофилов в периферической крови противоречивы [2, 13]. Чаще отмечалось повышение количества эозинофилов, возможно, за счет влияния препарата на продукцию эотоксинов, а не на миграцию их из костного мозга.

Механизм подавления зуда дупилумабом реализуется следующим образом: определенные нейроны, иннервирующие кожу, экспрессируют IL-4Ra и IL-13Ra1, которые действуют как пруритогены и активируют сначала кератиноциты, затем рецепторы сенсорных нейронов и иммунных клеток [14]. В свою очередь нейропептиды активируют врожденные лимфоидные клетки 2, представленные в коже, для продукции более высокого количества IL-4, который влияет на функцию и активность Th2-клеток, что приводит к еще более выраженному зуду кожи и, как следствие, усилению дисфункции кожного барьера [14, 15].

Дупилумаб уменьшает выраженность зуда кожи, непосредственно блокируя IL-4Ra, хотя снижения количества интраэпидермальных нервных волокон в коже больных не отмечалось [15].

После прекращения лечения концентрация дупилумаба в сыворотке крови постепенно снижается. Полное выведение активного вещества из организма отмечается через восемь – десять недель [16]. При этом две трети пациентов нуждаются в возврате к приему иммуносупрессоров через 40 недель, что связывают с изменением баланса Th2/Th17 и ILC2/ILC3 [17].

Влияние дупилумаба на клинические проявления АтД не зависит от пола, возраста и истории лечения пациентов [2, 5].

Методы оценки эффективности

Степень тяжести АтД клиницисты оценивают в основном по выраженности кожных поражений, зуду и нарушению сна, ежегодной частоте обострений заболевания, ответу на лечение и т.д. Дополнительно используют различные инструментальные методы, предназначенные для измерения степени тяжести заболевания, например индекс распространенности и тяжести экземы (Eczema Area and Severity Index – EASI) и шкалу общей оценки заболевания исследователем (Investigator's global assessment – IGA) (табл. 1) [2, 5, 15].

Не так давно были предложены более простые составные показатели, в частности анкета для пациент-ориентированного измерения экземы (Patient-Oriented Eczema Measure – POEM). Она включает семь вопросов, касающихся симптомов заболевания и частоты их про-

Таблица 1. Шкала общей оценки заболевания исследователем (IGA)

Количество баллов	Определение
0 – чистая кожа	Нет признаков воспаления
1 – почти чистая кожа	Едва определяемая эритема, едва определяемые папулы/признаки инфильтрации
2 – слабовыраженный АтД	Слабая эритема, слабая инфильтрация/слабовыраженные папулы
3 – умеренный АтД	Умеренная эритема, умеренная инфильтрация/умеренно выраженные папулы
4 – тяжелый АтД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы
5 – очень тяжелый АтД	Сильная эритема, тяжелая инфильтрация/сильно выраженные папулы с мокнутием/образованием корочек



явления. Анкету еженедельно заполняет родитель или сам пациент [18].

Согласно протоколам исследований, цель лечения АтД считалась достигнутой, если получен клинически значимый ответ на 16-й неделе использования препарата: улучшение кожных симптомов по IGA – ноль или один балл (чистая или почти чистая кожа) (первичная точка), и оптимальной в отсутствие или при легких/минимальных проявлениях болезни через шесть месяцев и один год и/или снижении не менее 75% по EASI по сравнению с исходным уровнем (вторичная конечная точка) [1, 5, 6]. Неуспешным считается ответ, если терапия дупилумабом в течение трех месяцев и более не привела к снижению EASI более чем на 50% или в процессе лечения отмечались выраженные обострения АтД. Параллельно учитывают нежелательные явления, развившиеся на фоне применения препарата. Доказано, что концентрации препарата или IL-4 и IL-13 в сыворотке крови не могут быть использованы для оценки эффективности или принятия решения о прекращении терапии [15–17].

Эффективность и безопасность у детей с атопическим дерматитом

В мире дупилумаб используют для лечения детей с АтД в возрасте от шести лет с 2017 г., в России – с 2019 г., с июня 2023 г. возрастные ограничения по применению дупилумаба были снижены – его можно назначать детям старше шести месяцев.

Дупилумаб значительно снижает тяжесть течения АтД и связанных с ним симптомов независимо от фенотипа заболевания и уровня общего IgE. Согласно результатам ряда исследований, у большинства детей от шести месяцев до 18 лет показатели тяжести заболевания достигли IGA 0–1, EASI-75, улучшилась оценка POEM и зуда кожи, определяемого как снижение на четыре пункта среднего еженедельного значения NRS-pruritus [2, 19–21].

В одной из последних работ E. Kamphuis и соавт. установлено, что среди 61 ребенка в возрасте от шести до 18 лет со средним и тяжелым течением АтД, получавших дупилумаб, на 28-й неделе 75,4, 49,2 и 24,6% достигли EASI-50, EASI-75 и EASI-90 соответственно и 36,1% – IGA 0–1 (почти чистая кожа) [22]. Улучшение на четыре балла и более по POEM и шкале зуда отмечалось у 84,7 и 45,3% детей соответственно. В работе S. Balboul и соавт. отмечено, что у всех 512 детей в возрасте от шести до 11 лет значительно улучшились показатели EASI, SCORAD, P-NRS, IGA и C-DLQI относительно исходных при использовании дупилумаба до шести недель [23].

Доказано, что при лечении дупилумабом ни у младенцев, ни у взрослых не требуется лабораторный мониторинг показателей крови, функции печени, почек и т.д. [24].

Среди нежелательных явлений дупилумаба чаще указывают офтальмологические, например сухость и зуд, конъюнктивит, блефарит, кератит (у 4–27% больных АтД), эритему лица и реакции в месте введения инъекции [2, 5–8, 23, 24].

После семи лет применения дупилумаба появились сообщения о таких парадоксальных осложнениях, как

псориазоформный дерматит, в том числе у детей, артриты разной локализации, ангиоотек [2, 7, 8]. Их развитие объясняют тем, что ингибирование Th2-опосредованного пути с помощью дупилумаба может ухудшить Th1/Th17-зависимые иммунные реакции.

Согласно данным пятилетнего ретроспективного исследования, проведенного A. Blauvelt и соавт., лечение дупилумабом не связано с риском развития первичного или рецидивов злокачественного заболевания у больных АтД [25].

Как показывают наблюдения, через несколько недель после прекращения приема дупилумаба симптомы ухудшаются [26] и лишь у половины взрослых после 16 недель монотерапии удается достичь чистой или почти чистой кожи [5, 6, 13]. В работе P. McKenzie и соавт. из 192 детей, которые получали дупилумаб, 16 прекратили терапию через три месяца и более из-за неадекватного ответа [6].

Перед принятием решения об отмене дупилумаба следует оценить приверженность пациента рекомендациям по базовой терапии и мерам по снижению/удалению триггеров АтД [1, 2], а также исключить наличие заболеваний, имитирующих АтД, прежде всего псориаз, аллергический контактный дерматит, T-клеточную лимфому, инфекции кожи [27].

Пока не выявлено маркеров, способных предсказать долгосрочную ремиссию после отмены дупилумаба. Возможность временного прекращения приема препарата следует рассматривать примерно через шесть месяцев после достижения ремиссии АтД, состояния, при котором течение заболевания контролируется с помощью проактивной терапии ГКС или ингибиторами кальциневрина. Согласно данным S. Miyamoto и соавт., у трети взрослых пациентов в среднем через 12–15 недель после отмены дупилумаба требовалось возобновление его введения [17]. После 12 недель лечения подростков в возрасте от 12 до 18 лет с недостаточно контролируемым АтД умеренной и тяжелой формы у 57% примерно через 18 недель имел место рецидив АтД, что свидетельствовало о необходимости непрерывного введения препарата в утвержденной дозе два раза в месяц [25]. Неоднородность терапевтического эффекта, в том числе успешности ответа, у больных АтД не связана с концентрацией дупилумаба в сыворотке крови после 16 недель лечения или побочными эффектами препарата [28]. В случае недостаточного эффекта на ГИБП пациенту следует подобрать другие варианты лечения: сочетать дупилумаб с системными препаратами (у взрослых – с циклоспорином А или другими иммуносупрессантами) или назначить ингибиторы янус-киназ аброцитиниб или упадацитиниб, которые разрешены к применению с 12 лет [29].

Клинический случай

Пациент К. 2016 г.р. Мама ребенка обратилась к аллергологу-иммунологу в «СМ-клинику» (Москва) в ноябре 2021 г. с жалобами на распространенные кожные высыпания, в том числе на конечностях, туловище, лице, периодически в виде мокнутия, образования корочек,



сопровожающиеся выраженным и постоянным зудом, нарушением сна (рис. 1). Для лечения сыпи были применены многие средства, включая ГКС, однако кожный зуд и нарушения сна сохранялись. Врач назначил крем, содержащий бетаметазон, гентамицин и клотримазол, который надо было наносить два раза в сутки в течение десяти дней, затем – ингибитор кальциневрина такролимус 0,03%-ный два раза в сутки в течение трех недель, далее – один раз длительно, а также метилпреднизолона ацепонат в виде эмульсии, учитывая большую площадь поражения кожи, которую надо было использовать два раза в неделю на фоне очищения и увлажнения кожи средствами дерматокосметики и рекомендовал ближе к шести годам начать системную терапию Дупиксентом. Через четыре месяца после назначенного лечения отмечено незначительное улучшение состояния (рис. 2). Для дальнейшего обследования и коррекции лечения 12 февраля 2022 г. ребенок поступил в аллергологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков» ФМБА России (ФНКЦ детей и подростков) (Москва). От мамы пациента было получено информированное согласие.



Рис. 1. Пациент К. 2016 г.р. с АтД исходно



Рис. 2. Пациент К. 2016 г.р. с АтД через четыре месяца после назначенного лечения

Анамнез жизни: отягощенная наследственность по аллергическим и дерматологическим заболеваниям – у тети по материнской линии – поллиноз, у отца – псориаз. Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне тромбоцитопении, конфликта по АВО, первых самостоятельных родов. Раннее развитие по возрасту. Анамнез заболевания: первые кожные проявления отмечены в три месяца после контакта с березой (березовый веник) в виде генерализованной крапивницы, далее, по словам матери, появились единичные очаги сухости, гиперемии, зуд без четкой связи с чем-либо. С весны 2021 г. состояние кожи резко ухудшилось. На фоне диффузного поражения кожи появились очаги с вторичным инфицированием в виде экзематозных бляшек, мокнутия, корок. Амбулаторное лечение без эффекта. В 2021 г. выявлена сенсibilизация к аллергенам

кошки (первый класс), березы (первый класс) (RIDA, Германия). После удаления из дома кошки зафиксировано некоторое улучшение кожных покровов.

Объективный осмотр: состояние неудовлетворительное, отмечаются постоянный зуд, эритематозные пятна и бляшки с лихенификацией на сгибах конечностей, запястьях и лодыжках, умеренные и тяжелые очаги поражения на спине и конечностях, на поверхности мокнутие, местами гиперпигментация, сухость кожи, папулы

Таблица 2. Оценка степени тяжести АтД по РОЕМ до и через пять месяцев лечения дупилумабом, балл

Вопрос	Ни одного дня = 0		1–2 дня = 1		3–4 дня = 2		5–6 дней = 3		Каждый день = 4	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
1. Сколько дней за последнюю неделю у вашего ребенка отмечался зуд кожи из-за АтД?									4	0
2. Сколько ночей за последнюю неделю сон был нарушен у вашего ребенка из-за АтД?									4	0
3. За последнюю неделю сколько дней кровоточила кожа у вашего ребенка из-за АтД?			1	0						
4. Сколько дней за последнюю неделю у вашего ребенка отмечалось мокнутие кожи (выделялась прозрачная жидкость) из-за АтД?					2	0				
5. Сколько дней кожа у вашего ребенка трескалась из-за АтД?							3	0		
6. Сколько дней за последнюю неделю у вашего ребенка отмечалось шелушение кожи из-за АтД?									4	1
7. Сколько дней за последнюю неделю кожа у вашего ребенка была сухой или грубой из-за АтД?									4	1

Примечание: общее количество баллов до лечения – 22, после пяти месяцев лечения – 2.



Рис. 3. Пациент К. 2016 г.р. с последовательным и прогрессирующим разрешением симптомов АтД в течение курса лечения дупилумабом

с геморрагическими корочками, линейные эксфолиации, дополнительные складки нижнего века (симптом Денни – Моргана) (см. рис. 2). Другие органы и системы без особых изменений.

До посещения ФНКЦ детей и подростков значения РОЕМ составляли около 22 баллов, несмотря на последовательное использование топического ингибитора кальциневрина и тГКС два раза в неделю (табл. 2).

Клинический диагноз: атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение, период обострения.

С учетом постоянно-рецидивирующего течения АтД у ребенка с отягощенным аллергологическим анамнезом, резистентностью к проводимой терапии, недостаточным контролем симптомов на фоне постоянного использования топических противовоспалительных средств принято решение назначить системную терапию. Поскольку на тот момент пациенту К. было пять лет десять месяцев, дупилумаб (препарат Дупиксент)

был применен вне инструкции (off-label) в начальной дозе 600 мг (две инъекции по 300 мг). Препарат вводили каждые четыре недели в дозе 300 мг.

Через месяц от начала терапии у пациента К. заметно улучшился кожный процесс (уменьшился зуд кожи), а также нормализовался сон. Параллельно ребенок получал 0,03%-ный такролимус один раз в день. Данное средство было назначено на длительный срок.

При мониторинговании состояния через один, два и три месяца на фоне использования дупилумаба зафиксировано последовательное и все более выраженное улучшение кожного процесса и сохранение положительной динамики в течение длительного времени (рис. 3А и Б). Лечение не сопровождалось какими-либо побочными эффектами, что подтверждено клинически и лабораторно (гемограммы, биохимия крови и общий анализ мочи). Напротив, исходно высокое количество эозинофилов в периферической крови (6%) через месяц нормализовалось и в процессе лечения не увеличивалось. В дальнейшем у ребенка периодически отмечались эпизоды обострения дерматита без выраженного зуда и нарушения сна. В начале июля 2022 г. появились зуд в глазах и ринорея, выраженность которых снизилась на фоне приема антигистаминного препарата. При этом исследование от декабря 2022 г. на специфические IgE к пыльце трав (АлкорБио) было отрицательным. Через 20 недель общая оценка симптомов АтД по РОЕМ составила два балла, что в 11 раз меньше исходного уровня (см. табл. 2).

В течение курса лечения у пациента К. отмечалось последовательное и прогрессирующее разрешение симптомов АтД (см. рис. 3В). 🍌

Литература

1. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34 (12): 2717–2744.
2. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2021; 76 (4): 988–1009.
3. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 2: 27–40.
4. Мачарадзе Д.Ш., Кулумбегов Б.Г. Три заболевания T2-воспаления у подростка: астма, эозинофильный эзофагит и хронический полипозный риносинусит (клинический случай). *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022; 3: 34–41.
5. Simpson E., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (24): 2335–2348.
6. McKenzie P., Rangu S., Treat J., Castelo-Soccio L. Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: inadequate response and adverse events. *Pediatr. Dermatol.* 2021; 38 (5): 1178–1184.
7. Muzumdar S., Skudalski L., Sharp K., Waldman R.A. Dupilumab facial redness/dupilumab facial dermatitis: a guide for clinicians. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2022; 23 (1): 61–67.
8. Parker J., Sugarman J., Silverberg N., et al. Psoriasiform dermatitis during dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in children. *Pediatr. Dermatol.* 2021; 38 (6): 1500–1505.
9. Dubin C., Del Duca E., Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021; 17 (8): 835–852.
10. Berdyshev E., Goleva E., Bissonnette R., et al. Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3388–3397.
11. Kim B., Siracusa M., Saenz E., et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (170): 170ra16.
12. Chapman S., Kwa M., Gold L., Lim H. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021; 86 (2): 406–413.



13. Faiz S., Giovannelli J., Povevin C., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81 (1): 143–151.
14. Steinhoff M., Ahmad F., Pandey A., et al. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149 (6): 1875–1898.
15. Kishi R., Toyama S., Tominaga M., et al. Effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis: implications for assessing treatment efficacy in clinical practice. *Cells.* 2023; 12 (2): 239.
16. Dupixent. European Medicines Agency, 2023 // <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>.
17. Miyamoto S., Imai Y., Natsuaki M., et al. Long-term remission of atopic dermatitis after discontinuation of dupilumab. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00731.
18. The University of Nottingham. The Patient Oriented Eczema Measure (POEM), 2021 // www.nottingham.ac.uk/dermatology/AtopicSchool.ru.
19. Paller A.S., Bansal A., Simpson E., et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: post-hoc analyses from a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020; 21 (1): 119–131.
20. Paller A.S., Siegfried E.C., Thaçi D., et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (5): 1282–1293.
21. Paller A.S., Siegfried E.C., Simpson E., et al. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to < 6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2021; 35 (2): 464–475.
22. Kamphuis E., Boesjes C., Loman L., et al. Dupilumab in daily practice for the treatment of pediatric atopic dermatitis: 28-week clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33 (12): e13887.
23. Balboul S., Kahn J., Tracy A., et al. The application of dupilumab to pediatric patients aged 6–11yrs with moderate-to-severe atopic dermatitis whose disease is not adequately controlled: the clinical data so far. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023; 17: 1323–1327.
24. Owji S., Ungar B., Dubin D.P., et al. No association between dupilumab use and short-term cancer development in atopic dermatitis patients. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023; 11 (5): 1548–1551.
25. Blauvelt A., Guttman-Yassky E., Paller A., et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results through week 52 from a phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am. J. Clin. Dermatol.* 2022; 23 (3): 365–383.
26. Worm M., Simpson E., Thaçi D., et al. Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020; 156 (2): 131–143.
27. Narla S., Silverberg J., Simpson E. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2022; 86 (3): 628–636.
28. Spekhorst L.S., de Graaf M., Loeff F., et al. Association of serum dupilumab levels at 16 weeks with treatment response and adverse effects in patients with atopic dermatitis: a prospective clinical cohort study from the BioDay registry. *JAMA Dermatol.* 2022; 158 (12): 1409–1413.
29. Бакулев А.Л., Вишнева Е.А., Елисютина О.Г. и др. Резолюция рабочего совещания экспертов по профилю «Дерматология»: возможности системной терапии atopического дерматита селективными иммунодепрессантами. *Российский аллергологический журнал.* 2022; 2: 259–269.

Efficacy of Dupilumab in the Treatment of Severe Atopic Dermatitis in Children

D.Sh. Macharadze, MD, PhD¹, V.A. Mukhortykh, PhD^{2,3}, H.A. Yanaeva, PhD⁴

¹ G.N. Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology, and Food Safety

³ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency

⁴ Republican Dermatovenerological Dispensary, Grosny

Contact person: Valeriy A. Mukhortykh, valera-89@yandex.ru

The article, based on literature data and the example of clinical observation, examines issues related to the effectiveness and safety of the first monoclonal antibody in the treatment of atopic dermatitis (AD) – dupilumab (Dup). Due to age restrictions in the use of immunomodulatory drugs in severe AD, Dup became the first alternative to systemic therapy.

The article also covers the issues of assessing the effectiveness of the drug using various scales (among them the most common are the EASI, IGA, POEM) at baseline and after 16 weeks of treatment, as well as the reasons for the ineffectiveness of Dup. After the start of use of the drug in the treatment of AD in 2017, descriptions of cases of previously unknown adverse events (in particular, Th17-associated diseases such as psoriasiform dermatitis, dupilumab-associated arthritis, facial erythema) appeared in the literature. The clinical observation of a patient with severe AD presents the results of his physical examination, laboratory tests, and the assessment of the clinical effectiveness of DUP was carried out using the POEM scale.

Keywords: atopic dermatitis, dupilumab, children, POEM



¹ Академия
постдипломного
образования
Федерального
научно-клинического
центра
Федерального
медико-биологического
агентства
² Медицинский
университет «Реавиз»,
Москва

Базовая роль эмолентов при экземе

Ю.С. Смолкин, д.м.н., проф.¹, С.С. Масальский, к.м.н.²

Адрес для переписки: Юрий Соломонович Смолкин, smolkin@alerg.ru

Для цитирования: Смолкин Ю.С., Масальский С.С. Базовая роль эмолентов при экземе. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 46–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-46-54

В России дерматитами и экземой страдает значительная часть населения. Экономическое бремя атопической экземы (дерматита) оценивается в 13,074 млрд руб. в год.

Кожные заболевания с нарушением барьерной функции эпидермиса имеют сходные черты.

Генетически обусловленные нарушения строения (дефицит филаггрина, протеаз) и иммунная дисфункция кожи делают ее более проницаемой для микробов, грибов, гаптеннов и аллергенов, что приводит к развитию воспалительных дерматозов.

Вовлечение иммунного ответа по Т-клеточному типу обуславливает целесообразность использования топических стероидов и ингибиторов кальциневрина для базисного контроля воспаления.

При большинстве воспалительных дерматозов эффективна системная терапия дупилумабом и ингибиторами янус-киназ, поскольку воспаление подавляется на этапе дифференцировки Т-клеток в специализированные формы.

В случае хронической экземы для поддержания ремиссии необходимо обеспечивать нормальную увлажненность и восполнение липидного матрикса кожи. При генетическом дефекте эпидермиса требуется длительное и постоянное увлажнение. С этой целью могут применяться эмоленты.

Эмоленты можно использовать для базового ухода, так как это позволяет более быстро достигать ремиссии, и помощи в профилактике рецидивов.

«Эмолент плюс», содержащий филаггинол в комплексе с церамидами, глицеролом,

18-β-глициретиновой кислотой, продемонстрировал эффективность в ряде исследований. Активируя синтез собственного филаггрина, филаггинол способствует восстановлению защитных функций кожи, а также нормальной ее увлажненности.

Ключевые слова: атопическая экзема, нарушение кожного барьера, филаггрин, Т2-иммунный ответ, системная и топическая терапия, эмоленты

Введение

Согласно оценке Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), в мире экземой страдают 15–20% детей и 2–5% взрослых [1, 2]. Примерно у половины наблюдается атопия – наследственное нарушение проницаемости кожного барьера, приводящее к ксерозу и измененному иммунному ответу, что проявляется специфическими Т2-реакциями с участием иммуноглобулина Е (IgE).

Экземы часто инфицируются и протекают длительно, обнаруживая резистентность к лечению. Они значительно снижают качество жизни и влияют на социальную адаптацию пациентов [3], что обусловлено

выраженным зудом и косметическими дефектами. Дети с экземой нередко пропускают занятия в школе, взрослые – временно теряют трудоспособность [4]. Экономическое бремя атопической экземы (дерматита) в России оценивается в 13,074 млрд руб. в год, из них 12,031 млрд руб. приходится на лиц трудоспособного возраста, 1,043 млрд руб. – на детей [5].

Терминология

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) способствовала введению Международной классификации болезней (МКБ) 11-го пересмотра. В ней была изменена система кодирования заболеваний и внесены



некоторые уточнения в терминологию. Атопический дерматит получил не только новое место в классификации, но и название. Если в МКБ-10 ему соответствовал код L20.0-9, то в МКБ-11 – код EA80. Теперь под этим кодом значится атопическая экзема [6].

Важно подчеркнуть, что изменилось только название нозологии. В разработанном ВОЗ определении атопической экземы, так же как в определении «атопический дерматит» АДАИР, в развитии заболевания подчеркивается роль хронического воспаления и структурных дефектов кожи (отдельно дефицита филагтрина) [2]. Термины «атопическая экзема» и «атопический дерматит» рекомендовано использовать в качестве взаимозаменяемых. Согласно позиции ВОЗ, экзема характеризуется наличием воспалительной реакции в коже, при гистологическом исследовании обнаруживаются спонгиоз с различной степенью акантоза и поверхностный периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат. Клинические признаки включают зуд, покраснение, шелушение кожи и скопление папуловезикул. Состояние может быть вызвано широким спектром внешних и внутренних факторов, воздействующих по отдельности или комплексно [7].

В отечественной дерматологии используют определение, отличное от упомянутого выше. Так, эксперты Российского общества дерматологов и косметологов рассматривают экзему как хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов, характеризующееся появлением полиморфной сыпи, воспалительной реакции [8]. В официальном утвержденном документе «Экзема. КР246» указывается на роль гистамина в развитии экземы. Кроме того, расшифровывается этимология слова. Слово «экзема» произошло от древнегреческого слова, обозначающего вскипание. Традиционно к экземам относят кожные заболевания, при которых наблюдаются хроническое течение и морфологические элементы в виде везикул, папул, которые могут вскрываться и образовывать мокнущие элементы. В случае атопической экземы (дерматита) острая стадия с мокнутием и микровезикулами преимущественно наблюдается в младенческом возрасте. Помфоликс папуловезикулы встречается во всех возрастных группах.

Классические формы экземы в МКБ-10, действующей на момент издания статьи, публикуются под кодом L30. Монетовидной экземе соответствует код L30.0, дисгидротической, или помфоликсу, – код L30.1, кожной экзематозной аутоенсибилизации – код L30.2, инфекционной экземе – код L30.3, экземе без дополнительного уточнения – код L30.9.

Исходя из определения Российского общества дерматологов и косметологов, нельзя согласиться, что вышеупомянутые заболевания имеют аллергическую природу. При атопической экземе примерно в половине случаев аллерген не обнаруживается, при остальных формах роль IgE-воспаления неочевидна,

поэтому антигистаминные препараты не являются основой терапии [9].

По нашему мнению, проблема терапии и профилактики экземы связана с морфологическим подходом к ее диагностике, без учета этиологических факторов и патогенетических механизмов.

Этиология и патогенез экземы

Общие звенья патогенеза экземы прежде всего включают избыточное иммунное воспаление, что приводит к инфильтрации иммунными клетками (Т-лимфоцитами, макрофагами, врожденными иммунными клетками различных типов) многочисленных слоев кожи с выбросом воспалительных цитокинов и, как следствие, к сосудистым реакциям, нарушению функции кератиноцитов и вторичному повреждению эпидермиса. Установлено, что у лиц с предрасположенностью к развитию экземы чаще, чем в популяции, выявляются дефектные гены, ответственные за нарушение строения кожи (филаггрин, локрин) и активность калликреиновых протеаз Kazal 6 [10, 11].

Среди структурных нарушений кожи, обуславливающих развитие экзематозных процессов, прежде всего следует выделить особенности строения межклеточного матрикса, соединяющего кератиноциты и во многом определяющего свойства кожи. Наиболее важным белковым компонентом межклеточного вещества считается филаггрин. Он образуется из профилагтрина – крупного протеина массой ~ 400 кДа, являющегося основным компонентом гранул кератогиалина в клетках эпидермиса. При терминальной дифференцировке профилаггрин дефосфорилируется и быстро расщепляется сериновыми протеазами с образованием мономерного филагтрина массой 37 кДа. Относительно небольшие молекулы филагтрина связываются с кератиновым цитоскелетом и конденсируют его, тем самым способствуя уплотнению клеток. Соответственно дефицит гена филагтрина (FLG) приводит к рыхлой проницаемой структуре эпидермиса. На следующем этапе филаггрин цитруллируется, что способствует разворачиванию его трехмерной структуры и дальнейшей деградации до гигроскопичных аминокислот, входящих в состав натурального увлажняющего фактора (NMF) [12]. Снижение синтеза филагтрина или нарушение процессов его распада приводит к плохо сформированному роговому слою (ихтиозу) и ускорению потери воды (ксерозу). Нарушенный сухостью и/или морфологическим врожденным несовершенством кожный барьер будет проницаем для микробных возбудителей, гапгенов и аллергенов, которые, взаимодействуя с клетками моноцитарно-макрофагального ростка, будут вызывать презентацию антигена и хроническое воспаление.

Сходные морфологические и клинические признаки разных видов экзем могут объясняться общими механизмами гиперчувствительности замедленного типа и Т-клеточного воспаления. Типовые реакции кератиноцитов на повреждение связаны с вовлече-



нием неспецифических консервативных механизмов иммунного ответа [13]. На следующем этапе в процесс вовлекаются дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты с развитием клеточного воспаления. Этот феномен в большинстве случаев позволяет успешно использовать шаблонный патогенетически обусловленный подход, направленный на подавление воспаления, то есть стероиды [14]. Общие подходы к терапии позволили объединить этиологически разнородные заболевания под зонтичным термином «экзема». Такую схему лечения нельзя считать идеальной, поскольку игнорирование триггерных факторов приводит к затягиванию заболевания и его хронизации, обрекая больного на рецидивы и длительное лечение иммуносупрессорами.

Атопическая экзема (код L20.0-9 по МКБ-10, код EA80.0-Y по МКБ-11). В основе возникновения атопической экземы лежит сочетание наследственных дефектов барьерной функции кожи и иммунологических нарушений. В зависимости от степени тяжести, возраста и стажа заболевания иммунные дисфункции в его дебюте связаны с гиперчувствительностью к пищевым и аэроаллергенам, в исходе – к белковым компонентам кератиноцитов и коллагена [15]. Аллергия поддерживает обострение у лиц с внешним Т2-фенотипом атопического дерматита (экземы). У многих пациентов может наблюдаться одновременное вовлечение Т17-клеток, связанных с врожденным иммунитетом, аутоиммунными и аутовоспалительными реакциями. Антитела к коллагену обнаруживаются и у лиц молодого возраста с небольшим стажем дерматита в острой фазе. Закономерно, что у взрослых с нарастанием стажа заболевания уровень антител при рецидивах выше, чем у детей. В данной популяции динамически измеренный уровень IgG к коллагену I и III оставался перманентно высоким даже в период ремиссии [16]. Этот феномен поддерживает гипотезу о хронизации атопического дерматита при длительном течении именно за счет выработки аутоиммунных антител и развития смешанного Т2/Т17-воспаления, торпидного к традиционной терапии [17].

У детей ведущая роль в возникновении обострений атопического дерматита отводится пищевой аллергии. Частота ее выявления при среднетяжелых формах заболевания достигает 50% [18]. В основе развития большинства форм атопической экземы лежат структурные и функциональные нарушения белков эпидермиса, самым важным из которых является филаггрин. При этом пусковым фактором служат именно морфологические дефекты. Нарушение кожного барьера способствует трансэпидермальной потере воды, механическому повреждению кератиноцитов, после чего происходит активация врожденного иммунитета через систему консервативных аларм-рецепторов и синтез тимического стромального лимфопротейна. Тимический стромальный лимфопротейн запускает каскад воспаления, в ходе которого кожа становится еще более проницаема для аллергенов

и гаптенгов [19]. В исследовании, проведенном на когорте PreventADALL, показано, что у трехмесячных детей с проявлениями атопического дерматита, ксероза и повышенной трансэпидермальной потерей влаги к шести месяцам шанс развития пищевой аллергии по сравнению со сверстниками без нарушения строения кожи был выше в 4,2 раза [20]. Это свидетельствует о том, что дисфункция структурных белков кожи лежит в основе большинства состояний, связанных с экземой как атопического, так и иного генеза, и предшествует развитию пищевой аллергии.

Монетовидная экзема, нуммулярный дерматит (код L30.0 по МКБ-10, код EA82 по МКБ-11, экзема кистей выделена в отдельный класс EA85.2Y) – специфический дерматит, в основе развития которого лежит микробное воспаление кожи, ограниченное клетками иммунной системы на определенном участке. Считается, что через локальное повреждение микроорганизмы, в особенности стафилококки, проникают в кожу, что приводит к миграции макрофагов, дендритных клеток и клеток Лангерганса, а также лейкоцитов. Клетки избыточно синтезируют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 17 и интерферон γ , что вызывает миграцию Т-лимфоцитов и макрофагов, которые не способны полноценно элиминировать возбудителя, но успешно поддерживают хроническое воспаление. Гистологические данные имеют общие черты с другими экзематозными дерматозами. Описывается спонгиозитический дерматит, который может быть подострым или хроническим и связан с паракератозом, акантозом, внутриклеточным отеком [21]. Исходную повышенную проницаемость кожи ассоциируют с ксерозом, венозным стазом, естественным старением или, напротив, младенческой незрелостью кожи, с повреждением кожного барьера детергентами и мылами. Дисфункция поверхностных слоев эпидермиса обеспечивает контакт микробов с иммунными клетками, обычно находящимися в защищенных глубоких слоях кожи, что реализует локальное воспаление. Около провоцирующего агента иммунные клетки образуют воспалительный вал, что формирует макроскопическую клинику округлой экземы с ровными краями. Для развития микробной экземы необходимы специфические иммунные механизмы, например эндогенная гиперпродукция интерферона. Описаны случаи генерализации нуммулярного дерматита после экзогенного введения пегилированных интерферонов по поводу гепатита С [22] и на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) при ревматоидном артрите [23]. Подобные цитокины по патогенезу эндотипа воспаления приближают истинную нуммулярную экзему к близкешному псориазу и являются отличительным признаком от атопического дерматита (экземы), при котором преобладает Т2-эндотип воспаления. Вследствие особой морфологической картины, наличия характерных клинических симптомов с мокнутием и микровезикулами и частого присоединения мик-



робного компонента заболевание выделено в отдельную нозологическую единицу [24].

Для развития нуммулярной экземы помимо иммунных нарушений необходим дефект кожного барьера, что способствует проникновению микробов и последующему презентированию антигена лимфоцитам. Дефект кожи может проявляться ксерозом, дисфункцией липидного состава, что приводит к изменению микробиоты и гиперколонизации патогенами. Тесная связь между иммунологическими разнородными заболеваниями прослеживается именно через дисфункцию кожного барьера. Показано, что нуммулярная экзема часто ассоциирована с другими состояниями, сопровождающимися повышением проницаемости кожного барьера, такими как аллергический контактный и атопический дерматиты [25]. Нередко у пациентов с атопической сухостью встречается сочетанное поражение кожи.

Контактно-аллергический дерматит (код L23-9 по МКБ-10, код ЕК00 по МКБ-11, аллергический контактный дерматит) – специфическое поражение кожи, возникающее в ответ на попадание на поверхность эпидермиса специфических неполноценных аллергенов – гаптенов. На кистях образуется воспалительная папулезная сыпь, ассоциированная с уплотнением кожи и зудом. Воспаление провоцируется локально контактом с гаптеном, что объясняет поражение кожи в местах контакта. Металлы, резины, красители, консерванты в косметике наиболее часто вызывают поражение [26]. В патогенезе контактного дерматита лежит специфическая иммунная реакция с формированием клеток памяти и последующим возвратом симптомов при воздействии гаптена. Это отличает контактно-аллергический дерматит от простого раздражительного контактного дерматита кистей, при котором воспаление формируется из-за повреждения кератиноцитов агрессивными химическими или физическими триггерами с развитием неадаптивного типа воспаления. При контактно-аллергическом дерматите, напротив, существует фаза сенсibilизации при первом эпикутанном контакте, когда гаптены стимулируют кератиноциты к экспрессии молекул адгезии (ICAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) и хемокинов (IP-10, MCP-1, RANTES, CCL18). Далее эпидермальные клетки Лангерганса захватывают и поглощают комплекс антигена, перерабатывают его, экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II и мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляются антиген-наивным Т-клеткам [27]. В эффекторную фазу основную роль играют цитотоксические лимфоциты CD8, которые мигрируют в кожу, взаимодействуют с экспрессированными молекулами адгезии (pMHC-I) на клетках Лангерганса, кератиноцитах и эндотелиальных клетках кожных сосудов. Интерферон γ стимулирует образование на клетках рецептора клеточной гибели FasL, после соединения с которым CD8 происходят

апоптоз клеток и последующая миграция в очаг базофилов и эозинофилов. Доказано, что проникаемый и неполноценный защитный слой эпидермиса ассоциирован с развитием аллергической контактной экземы кистей. В исследовании, проведенном N.G. Heede и соавт., у 16,9% пациентов с аллергической экземой рук были обнаружены специфические мутации в гене, кодирующем образование либо инволюцию филагрина (R501X, 2282del4, R2447X). Кроме того, было показано, что подобные мутации FLG чаще встречаются у людей с трещинами на пальцах и пятках независимо от наличия дерматита [28]. *Дисгидротическая экзема кистей, или помфоликс* (код L30.1 по МКБ-10, EA85.2 по МКБ-11, дерматит кистей). «Экзема кистей» – неудачный термин для нозологической формы. Акцент на локализации (руки) и морфологии сыпи (экзематизация), очага или патологии потовых желез (дисгидроз) не может удовлетворить требованиям современной науки. Кисти являются частым местом возникновения дерматита и поражения кожи, поскольку максимально контактируют с физическими факторами (водой, холодным воздухом, детергентами мыла и антисептиками), полноценными аллергенами (животными аллергенами, аллергенами пыли, пыльцы и продуктов), гаптенами (красителями, косметикой, металлами и т.д.). На кистях могут локализоваться разные виды экзем, и в зависимости от особенностей иммунного ответа будут отмечаться специфические формы поражения [29]. Экзема кистей – хронический дерматит, при котором область поражения кожи находится дистальнее запястий. В зависимости от фактора, вызывающего экзему, будет различаться и клиническая картина. При атопическом дерматите (экземе) поражается тыльная сторона кисти, на которой отмечаются эритематозно-сквамозные участки, папулы с зудом. Данные проявления часто ассоциированы с неблагоприятными факторами среды, зимним сезоном. При контактно-аллергическом дерматите локализация поражения зависит от места воздействия гаптена. Дисгидротическая экзема кистей, или помфоликс, характеризуется поражением ладонной поверхности кисти. В патогенезе – внутриэпидермальный спонгиоз толстого эпидермиса, при котором накопление цитокинов приводит к микроабсцессам – маленьким, напряженным, прозрачным, заполненным жидкостью пузырькам на боковых сторонах пальцев и ладони, которые могут увеличиваться и образовывать буллы [30]. Этиология дисгидротической экземы остается неясной. Считается, что механизмы аутоиммунной гиперчувствительности и аутовоспалительных реакций, развивающихся после инфекционных процессов, могут поддерживать воспаление. Описаны случаи возникновения помфоликса после внутривенного введения иммуноглобулина по поводу болезни Кавасаки [31]. В отечественных работах указывается на возможную роль грибковой сенсibilизации и патологии потовых желез без указания на иммунные механизмы этого состояния [32]. Описаны случаи, в которых использование моноклональных антител,



блокирующих T2-путь воспаления (дупилумаба), и противоположного по эффекту анти-T17-препарата (секукинумаба) приводило к ремиссии экземы [33].

Эффективность разнонаправленной биологической терапии при различных формах экземы кистей позволяет сделать вывод о наличии разных фенотипов дисгидроза и вовлеченности в процесс T-лимфоцитарного клеточного воспаления, гиперчувствительности замедленного типа.

Подходы к лечению и профилактике

Медикаментозные методы

Генез всех рассмотренных типов экзем един – это сочетание воспаления клеточного типа и нарушения барьерных функций эпидермиса, поэтому основным терапевтическим пособием являются топические глюкокортикостероиды или ингибиторы кальциневрина. При проведении метаанализов подтверждена эффективность локального нанесения стероидов для контроля симптомов и снижения зуда при атопическом дерматите. Использование только эмолентов не позволяло полностью контролировать дерматит у пациентов со среднетяжелым течением [34]. Несмотря на высокую безопасность гормонов, при распространенных процессах у детей и необходимости длительного применения высок риск всасывания активного вещества через поврежденные поверхности кожи, особенно это касается фторированных препаратов. Альтернативой стероидам могут стать пимекролимус и такролимус. Ингибиторы кальциневрина продемонстрировали преимущество перед плацебо при лечении экземы. Их рекомендуют при легком и среднетяжелом течении заболевания без присоединения вторичной инфекции и трещин кожи [35]. Тяжелые случаи, упорные к стероидам или зависящие от них, подлежат лечению с помощью биологических препаратов. Основные цитокины (ИЛ-4/ИЛ-13) и патологические пути воспаления, такие как янус-киназы (JAK) и сигнальные белки и активаторы транскрипции (STAT), могут быть заблокированы, что обеспечит быстрое облегчение состояния [36].

Принципы лечения экземы кистей аналогичны. При легких и среднетяжелых формах в дебюте заболевания в течение нескольких недель применяют топические противовоспалительные средств. Данная терапия проводится до полного исчезновения клинических проявлений и уменьшения инфильтрации кожи иммунными клетками. Согласно результатам многоцентрового исследования ReDRA CACHES, в качестве первой линии системной терапии дерматита кистей большинство специалистов отдают предпочтение дупилумабу [37]. Для контроля тяжелой экземы кистей возможно использование в постоянном режиме топических и системных ингибиторов JAK. Их эффективность доказана при сочетанном течении атопической экземы и дерматита конечностей, однако требует оценки при терапии других фенотипов экзем кисти [38].

Для предотвращения обострений экземы необходимы не только медикаментозное подавление воспаления, но и препятствование воздействию триггеров. Сис-

темная терапия является постоянной и поддерживающей. Она сочетается с применением топических средств. Длительное нанесение низкочастотных доз стероидов и ингибиторов кальциневрина на внешне здоровую кожу в местах типичных обострений эффективно и безопасно как для детей, так и для взрослых. Это позволяет снизить не только количество и длительность обострений, но и суммарное количество использованных за год стероидов [39].

Диета

Согласно позиции АДАИР, диета должна назначаться, если обнаружена сенсибилизация к пищевым аллергенам и она проверена провокационным введением продукта [40]. В старшем возрасте роль пищевой аллергии как триггера дерматита минимальна.

Для профилактики пищевой аллергии и экземы эксперты Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии указывают на важность разнообразия питания при беременности и в раннем детстве [41].

Эмоленты

Обострение патологии нередко связывают с нарушением кожного барьера, поэтому широкое распространение в качестве базового ухода за кожей при экземе получили эмоленты.

Данные о возможности профилактики атопической экземы у детей с помощью эмолентов носят противоречивый характер. Кокрейновский метаанализ не подтвердил превентивного действия эмолентов в отношении развития экземы у детей до трех лет (относительный риск (ОР) 1,03) [42]. Напротив, полученные данные о повышенном риске возникновения пищевой аллергии (ОР 2,53) и кожных инфекций (ОР 1,33). Однако М.М. Kelleher и соавт. справедливо отметили высокий риск системной ошибки и низкое качество доказательств [42]. Метаанализ, проведенный Y. Zhong и соавт., свидетельствует, что профилактические свойства эмолентов достоверно проявляются у детей из группы высокого риска развития экземы (ОР 0,75) [43]. Полезность эмолентов увеличивалась (ОР 0,59) в группах, в которых средства применялись непрерывно до момента оценки атопического дерматита. При прекращении использования в период ремиссии защитного их действия не обнаружено. При этом доказательств их роли в развитии пищевой аллергии получено не было [43]. Неясно, связан ли этот факт с особенностями популяции, влиянием средовых факторов, более сильных, чем эмоленты, или особенностями состава лечебной косметики.

Е. J. van Zuuren и соавт. при проведении метаанализа установили, что при атопической экземе применение эмолентов по сравнению с использованием плацебо достоверно снижало суммарный балл по SCORAD (ОР 2,42) и увеличивало период между обострениями (180 против 30 дней) [44].

С учетом общих механизмов развития описанных выше состояний подобные стратегии успешно применяются при дисгидротической, контактно-аллергической



и нуммулярной экземе кистей. Так, при экземе кистей использование кремов с мочевиной по сравнению с нулевым лечением увеличивало время до рецидива с двух до 20 дней [45]. Применение увлажняющих средств оказывало положительное влияние на состояние кожи, добавление керамидов незначительно повышало эффективность продукта по сравнению с вазелином [46]. Сухость кожи провоцирует воспаление вследствие раздражения рецепторов зуда, рецепторов молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждением (DAMPs), и образования тимического стромального лимфопротеина.

Установлено, что кожа кистей теряет влагу под воздействием сухого холодного воздуха. Как следствие, зимой разрушенный матрикс межклеточного вещества теряет воду активнее, чем в летнее время. Это подтверждают данные, полученные шведскими учеными. Так, L. Tizek и соавт. установили, что тяжесть экземы рук коррелировала со снижением температуры воздуха и количеством солнечных дней, обострения чаще отмечались в ветреную погоду [47]. Низкое содержание в коже филагрина не позволяет сформироваться полноценному NMF, на 40% состоящему из продуктов гидролиза белков (филагрина и урокановой кислоты), на 10% – из мочевины, на 5–10% – из молочной кислоты, минеральных компонентов и небольшого количества глицерола и гиалуроновой кислот.

Мыло и жесткая вода разрушают липидный слой кожи, состоящий из керамидов, которые ранее входили в состав кератиноцитов [48].

Поддержание и восполнение указанных выше факторов должно быть первостепенной задачей клиницистов.

Одной из мер защиты может быть предотвращение смывания NMF. Натуральный увлажняющий фактор имеет кислую реакцию. При использовании щелочного мыла происходит разрушение NMF и липидной мантии кожи. Показано, что частое мытье рук приводит к значительному росту числа обострений экземы кистей. Согласно результатам метаанализа, проведенного E.W. Loh и соавт., увеличение эпизодов мытья рук до восьми в день повышает риск обострений в 1,51 раза. Альтернативой мытью водой с мылом может быть использование спиртосодержащих антисептиков, которые не влияют на возникновение экземы [49]. Поэтому они могут быть рекомендованы для профилактики инфекционных заболеваний и дерматита.

В период пандемии COVID-19 в контрольной группе медиков, которым часто приходилось мыть руки, количество случаев развития экземы кистей достигло 8,8% [50]. В основной группе (n = 135) помимо обучения гигиене очищения кожи использовались липидосодержащее моющее средство и эмомент. Применение эмомента после мытья рук осуществлялось

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной к атопии кожи¹

МОДУЛЯТОР
СИНТЕЗА ФИЛАГРИНА^{1,2}



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Узнать подробнее
www.admera.ru





в свободном режиме. Такой подход позволил избежать развития новых случаев экземы [50].

Для эффективного устранения эксероза и снижения выработки воспалительных цитокинов в коже эмо-лент должен содержать необходимые липиды и натураль-ный увлажняющий фактор. Свою эффективность доказали такие компоненты, как глицерол, мочеви-на, керамиды [44]. Относительно новым компонентом современной генерации «эмоленов плюс» является филагринол – активатор синтеза естественного фила-ластрина кожи, который производят из органических масел и экстрактов растений с низким аллергенным потенциалом. Филагринол улучшает выработку соб-ственного филастрина, который способствует орга-низации и агрегации кератина и усилению образова-ния натурального увлажняющего фактора [51].

В собственном исследовании показано, что использо-вание крема с 5%-ным филагринолом (Адмера®) в те-чение двух недель при лечении атопической экземы у детей достоверно повысило увлажненность кожи [52]. При аппаратном измерении электрической про-водимости в области неизменной кожи, где наносил-ся крем Адмера®, показатели увлажненности повыси-лись на 20%, а в очагах поражения, где одновременно применялись глюкокортикостероиды, – на 50% [52].

Крем Адмера® помимо филагринола (5%) содер-жит глицерол (4%), 18-β-глицирризиновую кислоту (1%), эссенциальный керамид РС 104 (1%) и никотин-амид, производное витамина В₃ (4%). Никотинамид используется в дерматологии для регуляции синтеза липидов и осветления кожи при поствоспалитель-ных гиперпигментациях [53]. Применение средств с никотинамидом по сравнению с обычным эмоленом позволило достоверно улучшить объективные показа-тели (трансэпидермальная потеря влаги и содержание воды в коже), а также оценку экземы по РОЕМ у па-циентов с легким дерматитом [54]. Добавление глице-рола и/или мочевины в парафинсодержащие кремы способно уменьшить трансэпидермальную потерю

влаги у пациентов с атопической экземой. Глицерол, являясь частью NMF, хорошо удерживает влагу в коже и в отличие от мочевины обладает меньшим раздра-жающим действием. В случае активного воспаления, наличия трещин, вскрытия везикул кремы с мочеви-ной не могут использоваться, так как вызывают же-жение [55]. Крем Адмера® не содержит мочевины.

В нашем исследовании крем Адмера® наносился на очаги экземы после купирования воспаления. От-мечена хорошая переносимость использования Ад-меры, значимых нежелательных явлений не зафик-сировано.

Заключение

Термины «экзема» и «дерматит» являются синонима-ми, поэтому могут использоваться на равных правах. При сходных патогенетических механизмах разви-тия акантоза, спонгиоза и воспаления этиологиче-ские факторы экзем могут различаться. Это требует учета пускового фактора и в случае необходимости назначения мероприятий по избеганию триггера (ал-лергена, потливости, инфекции). Близкие механиз-мы воспаления позволяют использовать топические иммуносупрессоры (стероиды и ингибиторы кальци-неврина) и системные препараты (моноклональные антитела, ингибиторы JAK) в подавляющем большин-стве случаев с положительным эффектом. В качестве базового ухода показано длительное использование эмоленов для восполнения дефицита натурально-го увлажняющего фактора и липидов, а также вос-становления защитных свойств кожи, что является важным в предотвращении рецидивов. При разных типах экзем патогенетически обоснованно примене-нии кремов, увеличивающих синтез филастрина. 🍊

Конфликт интересов

Статья опубликована при поддержке ООО «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Литература

1. Schmitt J., Apfelbacher C.J., Flohr C. Eczema. BMJ Clin. Evid. 2011; 2011: 1716.
2. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 60 (1): 4–25.
3. Heintz D., Chalmers J., Nankervis H., Apfelbacher C.J. Eczema trials: quality of life instruments used and their relation to patient-reported outcomes. A systematic review. Acta Derm. Venereol. 2016; 96 (5): 596–601.
4. Barbarot S., Silverberg J.I., Gadkari A., et al. The family impact of atopic dermatitis in the pediatric population: results from an international cross-sectional study. J. Pediatr. 2022; 246: 220–226.e5.
5. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита. Качественная клиническая практика. 2019; 4: 4–14.
6. https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/ru/release.
7. МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости. Глобальный стандарт для диагностической информации о здоровье // <https://icd.who.int/ru>.
8. Клинические рекомендации «Экзема» КР264 // https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.
9. Mattered U., Böhmer M., Weisshaar E., et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 1 (1): CD012167.
10. Kumari V., Timm K., Köhl A.A., et al. Impact of systemic alitretinoin treatment on skin barrier gene and protein expression in patients with chronic hand eczema. Br. J. Dermatol. 2016; 175 (6): 1243–1250.



11. Meyer-Hoffert U, Wu Z., Kantyka T., et al. Isolation of SPINK6 in human skin: selective inhibitor of kallikrein-related peptidases. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (42): 32174–32181.
12. Hooper J.K., Eggink L.L. The discovery and function of filaggrin. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (3): 1455.
13. Sebastião A.I., Ferreira I., Brites G., et al. NLRP3 inflammasome and allergic contact dermatitis: a connection to demystify. *Pharmaceutics.* 2020; 12 (9): 867.
14. Nemeth V., Evans J. *Eczema, 2022* // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538209/>.
15. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel).* 2020; 9 (3): 47.
16. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Котенко А.В. Динамика уровня аутоантител к коллагену I и III типов в сыворотке крови и кожном экссудате при атопическом дерматите. *Медицинская иммунология.* 2022; 24 (3): 597–604.
17. Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1314.
18. Smolkin Y.S., Masalskiy S.S., Zaytseva G.V., Smolkina O.Y. Allergic sensitization in children with atopic dermatitis in the first 2 years of life according to the results of skin tests. *Vopr. Pitan.* 2022; 91 (6): 50–60.
19. Мигачева Н.Б. Роль современных средств ухода за кожей в лечении и профилактике атопического дерматита. *РМЖ.* 2017; 5: 373–380.
20. Wörnberg Gerdin S., Lie A., Asarnej A., et al. Impaired skin barrier and allergic sensitization in early infancy. *Allergy.* 2022; 77 (5): 1464–1476.
21. Robinson C.A., Love L.W., Farci F. *Nummular Dermatitis, 2022* // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565878/>.
22. Shen Y., Pielop J., Hsu S. Generalized nummular eczema secondary to peginterferon Alfa-2b and ribavirin combination therapy for hepatitis C infection. *Arch. Dermatol.* 2005; 141 (1): 102–103.
23. Flendrie M., Vissers W.H., Creemers M.C., et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (3): R666–R676.
24. Прошутинская Д.В., Скрипкина П.А. Нуммулярная экзема у детей и взрослых: клиническая картина и дифференцированный подход к терапии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2015; 91 (6): 85–89.
25. Bonamonte D., Foti C., Vestita M., et al. Nummular eczema and contact allergy: a retrospective study. *Dermatitis.* 2012; 23 (4): 153–157.
26. Wilkinson S.M., Gonçalo M., Aerts O., et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis.* 2023; 88 (2): 87–92.
27. Novak-Bilić G., Vučić M., Japundžić I., et al. Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin. Croat.* 2018; 57 (4): 713–720.
28. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Health-related quality of life in adult dermatitis patients stratified by filaggrin genotype. *Contact Dermatitis.* 2017; 76 (3): 167–177.
29. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J. Cell Sci.* 2009; 122 (Pt. 9): 1285–1294.
30. Wollina U. Pompholyx: a review of clinical features, differential diagnosis, and management. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2010; 11 (5): 305–314.
31. Yokoyama K., Yoshida A. Late-onset and long-term systemic dyshidrotic eczema after intravenous immunoglobulin treatment for Kawasaki disease. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (3): e229596.
32. Устинов М.В., Устинова Е.В., Чаплыгин А.В. и др. Рациональная местная терапия приобретенных дисгидротических ладонно-подошвенных дерматозов. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (1): 8–12.
33. Peera M., Smith A. Palmoplantar pompholyx secondary to interleukin 17A inhibitor therapy for psoriasis: a case series. *JAAD Case Rep.* 2021; 13: 46–48.
34. Fishbein A.B., Mueller K., Lor J., et al. Systematic review and meta-analysis comparing topical corticosteroids with vehicle/moisturizer in childhood atopic dermatitis. *J. Pediatr. Nurs.* 2019; 47: 36–43.
35. El-Batawy M.M., Bosseila M.A., Mashaly H.M., Hafez V.S. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Dermatol. Sci.* 2009; 54 (2): 76–87.
36. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при атопическом дерматите: акцент на дупилумаб. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 61 (2): 27–40.
37. Haft M.A., Park H.H., Lee S.S., et al. Diagnosis and management of pediatric chronic hand eczema: the PeDRA CACHES survey. *Paediatr. Drugs.* 2023; 25 (4): 459–466.
38. Zalewski A., Szepietowski J.C. Topical and systemic JAK inhibitors in hand eczema – a narrative review. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19 (4): 365–373.
39. Lax S.J., Harvey J., Axon E., et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 3 (3): CD013356.
40. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Горланов И.А. Роль пищевой аллергии в развитии атопического дерматита. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. *Consilium Medicum. Педиатрия. Приложение.* 2020; (1): 26–35.
41. Venter C., Greenhawt M., Meyer R.W., et al. EAACI position paper on diet diversity in pregnancy, infancy and childhood: novel concepts and implications for studies in allergy and asthma. *Allergy.* 2020; 75 (3): 497–523.



42. Kelleher M.M., Phillips R., Brown S.J., et al. Skin care interventions in infants for preventing eczema and food allergy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 11 (11): CD013534.
43. Zhong Y., Samuel M., van Bever H., Tham E.H. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2022; 77 (6): 1685–1699.
44. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R., et al. Emollients and moisturisers for eczema (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2 (2): CD012119.
45. Lodén M., Wirén K., Smerud K., et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizer prevents relapse of hand-eczema. An open, randomized, prospective, parallel group study. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90 (6): 602–606.
46. Kucharekova M., Van De Kerkhof P.C., Van Der Valk P.G. A randomized comparison of an emollient containing skin-related lipids with a petrolatum-based emollient as adjunct in the treatment of chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2003; 48 (6): 293–299.
47. Tizek L., Wecker H., Schneider S., et al. Eczema-related web search data in Sweden: investigating search patterns and the influence of weather. *Acta Derm. Venereol.* 2022; 102: adv00810.
48. Мельченко Е., Немчанинова О.Б., Николаевич В.Н. Роль филагрина в развитии хронических заболеваний кожи. *Обзор литературы. Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015; 3: 28.
49. Loh E.W., Yew Y.W. Hand hygiene and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis.* 2022; 87 (4): 303–314.
50. Symanzik C., Stasielowicz L., Brans R., et al. Prevention of occupational hand eczema in healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a controlled intervention study. *Contact Dermatitis.* 2022; 87 (6): 500–510.
51. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т. и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (5): 435–440.
52. Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Смолкина О.Ю. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при атопическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023; 2: 16–32.
53. Boo Y.C. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (niacinamide) to control skin aging and pigmentation. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (8): 1315.
54. Zhu J.R., Wang J., Wang S.S. A single-center, randomized, controlled study on the efficacy of niacinamide-containing body emollients combined with cleansing gel in the treatment of mild atopic dermatitis. *Skin Res. Technol.* 2023; 29 (9): e13475.
55. Danby S.G., Andrew P.V., Taylor R.N., et al. Different types of emollient cream exhibit diverse physiological effects on the skin barrier in adults with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2022; 47 (6): 1154–1164.

The Primary Role of Emollients in Eczema

Yu.S. Smolkin, MD, PhD, Prof.¹, S.S. Masalskiy, PhD²

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency

² Medical University 'Reaviz', Moscow

Contact person: Yuriy S. Smolkin, smolkin@alerg.ru

Dermatitis and eczema suffer from a significant proportion of the population. The economic burden of atopic eczema (dermatitis) in Russia is estimated at 13.074 billion rubles per year.

Skin diseases with impaired epidermal barrier function share similar features. Hereditary structural abnormalities (deficiency of filaggrin, proteases) and immune dysfunction of the skin lead to increased permeability to microbes, fungi, haptens, and allergens, resulting in the development of inflammatory dermatoses.

Involvement of the T-cell type immune response allows the use of topical steroids and calcineurin inhibitors for basal control of inflammation. Systemic therapy with dupilumab and JAK inhibitors is effective for most inflammatory dermatoses because it suppresses inflammation at the stage of T-cell differentiation into specialized forms.

Maintenance of normal hydration and replenishment of the lipid matrix of the skin supports remission in cases of chronic eczema. Genetic defectiveness of the epidermis requires long-term constant moisturizing. Emollients can be used for this purpose.

Emollients can be used for basic care, as this allows for faster remission, and for the prevention of relapses.

The use of 'emollients plus' containing filagrinol, glycerin, urea, ceramides and 18-β-glycyrrhethinic acid show effectiveness in evidence-based studies. By activating the synthesis of its own filaggrin, filagrinol helps to restore the protective functions of the skin, as well as its normal hydration.

Keywords: atopic eczema, violation of the skin barrier, filaggrin, T2-immune response, systemic and topical therapy, emollients



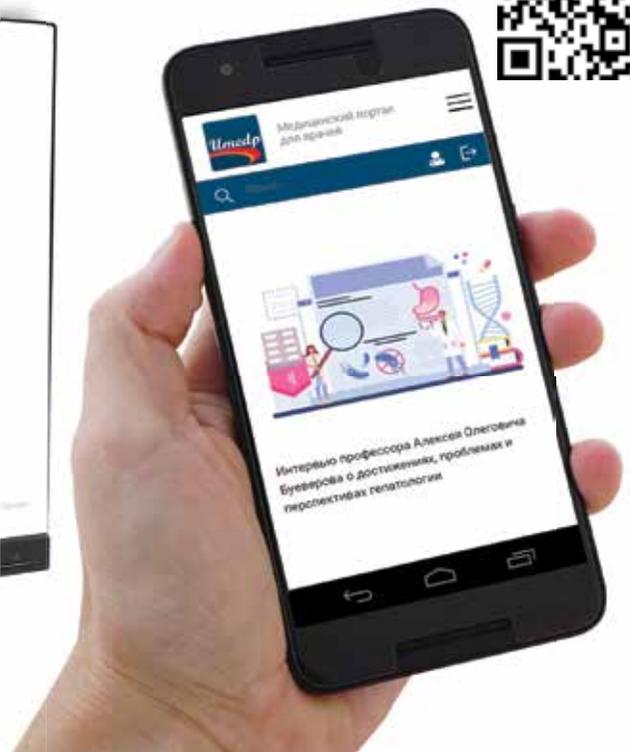
Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU



<https://vk.com/vk.medforum>



<https://www.youtube.com/umedportal>



Фенотипы ринита: возможности дифференциальной диагностики

И.В. Тарасова, к.м.н.

Адрес для переписки: Ирина Викторовна Тарасова, ivtarasova@rambler.ru

Для цитирования: Тарасова И.В. Фенотипы ринита: возможности дифференциальной диагностики. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (51): 56–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-51-56-63

Ринит является одним из наиболее распространенных как среди детей, так и среди взрослых заболеваний верхних дыхательных путей, существенно влияющих на качество жизни. В статье представлены клинические фенотипы ринита (аллергический, неаллергический, инфекционный), особенности проявления поражения верхних дыхательных путей при разных типах заболеваний, в том числе инфекционных, системных и наследственных, а также предложен алгоритм их дифференциальной диагностики. Отмечена важность идентификации фенотипов ринита для назначения терапии в соответствии с механизмом развития процесса у конкретного пациента с целью снижения риска прогрессирования и улучшения прогноза.

Ключевые слова: фенотипы, эндотипы, аллергический ринит, неаллергический ринит, инфекционный ринит, патогенез, клинические проявления, дифференциальный диагноз

Урбанизация, изменение климата и повышение уровня жизни населения создали условия для высоких аллергенных нагрузок и, как следствие, увеличения числа аллергических заболеваний. Одним из наиболее распространенных среди них является аллергический ринит (АР) [1, 2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, на сегодняшний день распространенность АР в разных странах мира достигает 35%, в России – 45–48% и продолжает неуклонно расти [3, 4].

Аллергический ринит – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного, чаще всего зависящего от иммуноглобулина Е (IgE), воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном или группой аллергенов. В основе его развития лежит аллергическая реакция первого типа, которую в соответствии с классификацией P. Gell и R. Coombs 1969 г. называют реакцией немедленного типа (анафилактический или IgE-зависимый тип). Под воздействием аллергенов происходит синтез специфических IgE-антител и их фиксация на тучных клетках и базофилах. Повторный контакт тучных клеток, помеченных специфиче-

скими IgE, с аллергеном приводит к их активации и выбросу биологически активных веществ – медиаторов. В результате появляются клинические симптомы АР [3]. Заболевание может дебютировать в любом возрасте, даже у детей первого года жизни [4], при этом симптомы будут одинаковы в разных возрастных группах.

Клинически АР проявляется приступами чихания, зудом в полости носа, обильной ринореей, выделением белой густой слизи из носа, затруднением носового дыхания, постоянно открытым ртом, храпящим дыханием по ночам, рефлекторным кашлем, симптомом аллергического салюта и нередко anosmией.

Течение заболевания часто сопровождается развитием конъюнктивита, серозного отита и синусита. В рекомендациях Рабочей группы по изучению АР и его влияния на астму (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – ARIA) [5] представлена классификация, которая прежде всего базируется на оценке влияния патологии на качество жизни. Согласно данной классификации, выделяют интермиттирующий АР, когда симптомы заболевания беспокоят пациента менее четырех дней в неделю или менее четырех недель в году, и персистирую-



щий, когда симптомы сохраняются более четырех дней в неделю или более четырех недель в году.

По степени тяжести АР может быть легкого течения, когда симптомы выражены минимально и существенно не беспокоят больного, а также среднетяжелого и тяжелого течения, когда дневная активность и работоспособность значительно снижены, нарушен сон, появляются проблемы в обучении и профессиональной карьере.

Клиницисты часто подразделяют АР на сезонный и круглогодичный. В первом случае жалобы появляются в течение нескольких часов после контакта с аллергеном, например пылью цветущих растений, во втором – отмечаются более двух часов в день и не менее девяти месяцев в году. Круглогодичный АР обычно встречается при сенсibilизации к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*, тараканам), а также аллергенам плесневых грибов (*Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*).

Отдельной формой является так называемый локальный АР. Для него характерны наличие всех классических симптомов АР, четкая связь обострений с контактом с причинно-значимыми аллергенами, но отрицательные результаты стандартных методов аллергодиагностики, таких как кожные пробы и определение специфических IgE в сыворотке крови [6]. При локальном АР отмечаются положительные провокационные назальные тесты с причинно-значимыми аллергенами [7], наличие специфических IgE-антител только в назальном секрете. Такая аллергическая реакция, ограниченная только слизистой оболочкой носа, получила название энтопии, и этот субтип локального АР был отнесен к фенотипу АР [8].

Понятие фенотипа (от греч. phainotip – являю, обнаруживаю), появившееся в медицине в последнее десятилетие, представляет собой совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Он определяется как интеграция различных показателей, которые являются продуктом взаимодействия генов пациента с окружающей средой [9].

Фенотипы учитывают:

- ✓ тяжесть заболевания (легкое течение, умеренно тяжелое, тяжелое) [7];
- ✓ длительность течения (острое или хроническое) [10];
- ✓ временной паттерн (сезонное или круглогодичное течение);
- ✓ преобладающий симптом [11];
- ✓ возможность контроля заболевания (поддается/не поддается контролю) [12];
- ✓ пусковой фактор, если он известен (аллерген, инфекционный агент, препарат и т.д.) [2, 9, 13];
- ✓ ответ на специфическое лечение [9].

Таким образом, фенотип заболевания определяется ведущей клинической картиной, тогда как эндотип

(субтип, обусловленный уникальными или отличительными функциональными реакциями) – лежащими в его основе патофизиологическими механизмами [9, 13].

Концепция фенотипирования стала результатом консенсуса, достигнутого экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) совместно с Американской академией аллергологии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology – AAAAI) [14]. С учетом определения подтипов болезни на основании соответствия клинических проявлений и патофизиологии [11, 12] наряду с АР эксперты выделяют инфекционный (острый, хронический), а также неаллергический/неинфекционный ринит (non-allergic non-infectious perennial rhinitis – NANIPER) [11]. Последний фенотип представляет собой самую многочисленную группу, включающую разные виды ринитов – вазомоторный, гормональный, профессиональный, при аденоидных вегетациях, травматический, неаллергический с эозинофильным синдромом, медикаментозный, атрофический, полипозный, при гранулематозе Вегенера, системных заболеваниях, синдромах Янга и Картагенера, муковисцидозе, иммунодефицитных состояниях, сенильный, психогенный, пищевой, неопластический, а также обусловленный анатомическими аномалиями полости носа.

Несмотря на различную этиологию и патогенетические особенности отдельных типов ринита, существует определенная схожесть их клинических проявлений. Данный факт способен затруднять своевременную и правильную диагностику заболевания, что приводит к потере времени для начала правильного лечения. Как следствие, снижение эффективности терапии, повышение риска тяжелого течения и развития осложнений, ухудшение прогноза и качества жизни пациента [12, 15].

В клинической практике довольно часто приходится дифференцировать АР и инфекционный ринит, который представляет собой воспаление слизистой оболочки носовой полости, вызванное различными инфекционными агентами.

Этиологически инфекционные риниты подразделяются на вирусные, грибковые и бактериальные. Практически всегда, вне зависимости от причины заболевания, их сопровождают такие симптомы, как лихорадка, головная боль, быстрая утомляемость, слабость и озноб. При этом локальные проявления будут представлены ощущением сухости в носу, зудом в носоглотке, приступами чихания, заложенностью носа и ушей, гнусавостью, снижением обоняния, а также обильными выделениями из носа (слизистыми или гнойными).

С учетом современной эпидемиологической обстановки в качестве примера вирусного ринита целесообразно остановиться на поражении верхних



дыхательных путей, вызванных новым коронавирусом [16]. Впервые данный вирус был выделен в конце 2019 г. в городе Ухане провинции Хубэй (Китайская Народная Республика), а его последующее быстрое распространение привело к эпидемии в Китае, а затем и во всем мире. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила инфекции название COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) [15], а вирусу – SARS-CoV-2.

Согласно данным ВОЗ, среди заразившихся в 2019 г. только у 5% отмечались симптомы ринита (ринорея водянистого/слизистого характера, периодическая невыраженная заложенность носа, ухудшение обоняния и инверсия вкуса) [17, 18]. При этом характерным было отсутствие чихания. Пациентов беспокоили лихорадка, слабость, чувство першения, боль в горле, увеличение шейных лимфатических узлов, грубый непродуктивный кашель, ломота в мышцах и суставах, диарея, макулопапулезные, уртикарные и везикулярные высыпания, ливедо [19], боль в грудной клетке при дыхании и одышка. Течение заболевания нередко сопровождалось развитием дыхательной недостаточности [20].

В силу особенностей воспроизводства SARS-CoV-2, представляющий собой РНК-содержащий вирус, оказался способным к частым мутациям. Уже сейчас наблюдается несколько десятков различных генетических линий вируса. Так, новым штаммом коронавируса, выявленным в ноябре 2021 г. в Южной Африке (ЮАР и Ботсвана), стал «Омикрон». Течение вызванной им инфекции оказалось схожим с классическим течением ОРВИ. Почти у половины больных инфекция сопровождалась подъемом температуры, мышечной болью, рвотой, поносом, непродуктивным кашлем, насморком, осиплостью голоса, заложенностью носа и чиханием, першением и болью в горле [21]. Способность ощущать запахи и вкусы частично или полностью была сохранена. Подвариантом штамма «Омикрон» стал штамм «Кентавр». Свое название он получил в Национальном институте здравоохранения и окружающей среды (National Institute for Public Health and the Environment) Нидерландов, сотрудники которого и объявили о его появлении 13 июля 2022 г. «Кентавр» чаще всего поражает верхние дыхательные пути (насморк, кашель, боль в горле), и по своей симптоматике вызванная им инфекция схожа с симптомами инфекции, вызванной штаммом «Омикрон». Речь, в частности, идет о подъеме температуры, увеличении лимфоузлов, общей слабости, потливости, головной боли и боли в мышцах, а также о желудочной симптоматике. Однако у заразившихся почти не отмечается потери обоняния. Среди ринитов бактериального генеза встречается поражение слизистой оболочки носа *при туберкулезе*. Такое состояние является вторичным, как правило, развивается у больных с первичным поражением легких, костей и лимфатических узлов

и спутогенно (посредством мокроты при наличии открытой формы), значительно реже – лимфогенным или гематогенным путем. Пациентов могут беспокоить нерезкая боль в носу, периодическая заложенность носа, слизисто-кровянистые выделения, а также образование корок, после удаления которых образуются туберкулезные инфильтраты [22]. Перечисленные симптомы сопровождаются субфебрилитетом, повышенной утомляемостью, резкой сменой настроения, раздражительностью, снижением работоспособности, ночным потоотделением, увеличением лимфоузлов, снижением массы тела и аппетита, болью в грудной клетке при дыхании, а также кашлем с выделением мокроты (нередко с примесью крови), продолжающимся более трех недель.

Примерно 4% от общего числа инфекционных ринитов составляет поражение слизистых оболочек носовой полости *грибковой этиологии*, вызываемое преимущественно грибами *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*. Как правило, микотическое поражение возникает в результате непосредственного поражения слизистых оболочек либо на фоне снижения местного или системного иммунитета. Согласно данным статистики, 70–90% пациентов с грибковым поражением слизистой оболочки носа и придаточных пазух страдают сопутствующими иммунодефицитными состояниями, зачастую – СПИДом. Их беспокоят зуд, сухость или чувство жжения в полости носа, ощущение инородного тела в зоне поражения, гнусавость, затруднение или полное отсутствие носового дыхания, наличие обильных выделений творожистого, кашицеобразного, реже гнойного характера с гнилостным или кислым запахом. Наряду с перечисленными локальными симптомами в клинической картине может присутствовать различной степени выраженности интоксикационный синдром с лихорадкой, ознобом, повышением температуры тела до 38–40 °С, общей слабостью, недомоганием и головной болью [23].

В группе неаллергических/неинфекционных ринитов (NANIPER) одной из наиболее часто встречающихся масок АР, бесспорно, является *вазомоторный ринит*. Это хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа, возникающее при нарушении нейро-вегетативной и эндокринной регуляции сосудистого тонуса. Локальные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (чихание, насморк, затруднение носового дыхания, зуд, ринорея, нарушение обоняния, ощущение жара и сухости в носу), как правило, сопровождаются признаками дисфункции вегетативной нервной системы [24]. Таких пациентов часто беспокоят слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, периодические боли в области сердца, нарушения сна и аппетита, дрожание рук, похолодание конечностей, головные боли, головокружение, обмороки, покраснение лица и повышенная потливость. Обострения вазомоторного ринита



носят приступообразный характер и провоцируются внешними факторами: вдыханием холодного воздуха, табачного дыма, средств бытовой химии, резкими запахами, пылью, горячей или острой пищей, стрессом. Симптомы часто усиливаются после еды или утром после пробуждения, а также в лежачем положении и при поворачивании с бока на бок.

В педиатрической практике нередко возникает необходимость дифференцировать АР и *ринит при аденоидных вегетациях* (аномальное разрастание глоточной миндалины). Родители таких детей жалуются на затяжной насморк, затруднение носового дыхания, сопение, гнусавость, частое дыхание ртом, ухудшение качества сна, храп во время сна, слизистые выделения из носа, покашливание во время сна или сразу после него и неприятный запах изо рта. Отсутствие своевременного лечения способно повлечь развитие воспалительных заболеваний придаточных пазух носа, формирование неправильного прикуса и клиновидной деформации нижней челюсти. Кроме того, у таких пациентов, как правило, отмечается повышенная частота острых респираторных инфекций [25].

Определенный интерес представляет и дифференциация АР от так называемого *неаллергического эозинофильного ринита* (non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome – NARES). Согласно общепринятому определению, неаллергический эозинофильный ринит – не IgE-опосредованное заболевание, характеризующееся неспецифическим воспалительным поражением слизистой оболочки полости носа [26]. Впервые он был описан R.L. Jacobs и соавт. в 1981 г. На сегодняшний день на него приходится около 20% случаев неинфекционного неаллергического ринита. Для NARES характерно наличие профузных водянистых выделений из носа, приступов чихания, снижение обоняния, прогрессирующее нарушение носового дыхания, а также склонность к развитию полипозного риносинусита.

Больных беспокоят ухудшение сна и аппетита, повышенная усталость и слабость, снижение работоспособности, нарушения сна, частые простудные заболевания с явлениями ринофарингита, ларинготрахеита и бронхита, синдрома бронхообструкции и апноэ сна. Симптомы заболевания усиливаются под влиянием неблагоприятных метеорологических факторов и при контакте с резкими запахами, ассоциированными с бытовой химией, парфюмерией, промышленными выбросами, табачным дымом, разными газами и т.д. [27]. Следует учесть, что неаллергический эозинофильный ринит может стать начальным этапом формирования повышенной чувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам и привести к развитию аспириновой астмы.

У пациентов с неаллергическим эозинофильным ринитом отсутствуют отягощенный аллергоanamнез, связь обострений с контактом с ингаля-

ционными аллергенами, симптомы поражения конъюнктивы и сопутствующие атопические заболевания. Кроме того, у них отмечается неэффективность антигистаминных препаратов. Не характерен и зуд в носовых ходах. На сегодняшний день данное заболевание является наименее изученной формой воспаления слизистой оболочки полости носа, основные причины возникновения которого еще полностью неясны.

Симптомы, напоминающие АР, могут сопровождать и ряд эндокринных заболеваний. Патологическое состояние неинфекционной природы, которое развивается в результате дефицита или избыточной выработки определенных гормонов, носит название «*гормональный ринит*» [28]. Он встречается, например, при гипотиреозе, когда пациентов беспокоят длительный насморк и заложенность носа из-за продукции густой слизи, что способствует риску присоединения вторичной инфекции.

В пубертатном периоде нередко отмечаются сухость слизистой оболочки, образование корочек, чувство жжения, отделение густой слизи, ухудшение обоняния, носовые кровотечения на фоне частых головных болей, общей слабости и быстрой утомляемости.

Во втором и третьем триместрах беременности из-за повышения уровня эстрогенов могут появляться чувство жжения, корки на слизистых оболочках носа, а также гиперпродукция слизи, обуславливающая выраженную заложенность носа. При снижении выработки половых гормонов (в период климакса) женщин беспокоят ощущение зуда в носу, спонтанное чихание и заложенность носа, меняющаяся при изменении положения тела.

Гипертрофия слизистой оболочки носа, заложенность и нарушение обоняния встречаются при акромегалии, развивающейся в результате избыточной продукции гипофизом соматотропина.

Воспаление слизистой оболочки полости носа с развитием симптомов, схожих с АР, может быть обусловлено и специфическими условиями труда. Так называемый *профессиональный ринит* подразделяют на аллергический, развивающийся при контакте с производственными аллергенами, например растительными, эпидермальными или химическими в виде гаптеннов, и неиммунологический, который в свою очередь подразделяют на индуцированный ирритантами, обусловленный нейрогенным механизмом и нейтрофильным воспалением слизистой оболочки, и профессионально усугубленный, ухудшающийся на рабочем месте, обусловленный длительным и постоянным воздействием токсичных веществ в высокой концентрации. Для последнего характерно усиление симптомов именно на рабочем месте и их значительное ослабление во время отпуска и в выходные дни. При этом пациентов беспокоят зуд в носу и носоглотке, чихание, обильная ринорея, нарастающее затруднение носового дыхания, зуд век и нередко слезотечение.



Одной из форм гипертрофического ринита является *полипозный ринит*, впервые описанный 4000 лет назад врачами Древнего Египта. Патология отличается образованием полипов, которые представляют собой разрастание слизистой оболочки полости носа и околоносовых придаточных пазух на фоне хронического воспалительного процесса [29]. Полипозный ринит бывает гнойным, аллергическим и фиброзным. Проявляется затруднением носового дыхания, выраженность которого напрямую зависит от размера и расположения полипов, снижением обоняния, изменением вкусовых ощущений, приступами чихания, кашлем, гнусавостью голоса, а также слизистыми/слизисто-гнойными выделениями из носа. Пациентов могут беспокоить слабость, головные боли, нарушения сна, снижение памяти, шум и заложенность в ушах. Со временем происходит искривление носовой перегородки.

Еще одним вариантом ринита, обусловленным хроническим воспалением слизистой оболочки носа, является *медикаментозный ринит*. Его подразделяют на аллергический (развитие аллергии на препараты или их компоненты) и неаллергический, или лекарственно-индуцированный. Последний может быть связан с длительным бесконтрольным применением сосудосуживающих капель/спреев, побочным эффектом применения оральных контрацептивов, нейролептиков, транквилизаторов, гипотензивных препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов, а также результатом вдыхания кокаина [28]. Заболевание вызвано подавлением выработки норадреналина, что приводит к постоянной неконтролируемой вазодилатации, отеку и атрофии слизистой оболочки. В клинической картине присутствуют чихание, щекотание и зуд в носу, заложенность, ринорея, сухость слизистой оболочки, снижение обоняния, покраснение или посинение кожи носа, а также отек. Перечисленные проявления медикаментозного ринита часто сопровождаются раздражительностью, мигреноподобной головной болью, слезотечением, бессонницей, храпом во время сна, тахикардией, повышением артериального давления и давящей болью в области сердца.

Симптомы ринита могут быть обусловлены и атрофическими процессами слизистой оболочки носа, а также находящимися в ней нервных окончаний. Такое хроническое воспалительное поражение слизистой оболочки получило название «*атрофический ринит*». Различают первичный атрофический ринит, этиопатогенез которого точно не известен, и вторичный, развивающийся под воздействием негативных факторов внешней среды, на фоне различных заболеваний, а также после хирургических вмешательств. Пациенты отмечают сухость слизистой оболочки, чувство жжения при вдыхании холодного или горячего воздуха, наличие густого гнойного секрета, твердых корок на слизистой оболочке, источающих неприятный запах, потерю

обоняния, ощущение инородного тела в носу, кратковременные кровотечения и деформацию носовой перегородки. Крайней степенью атрофического процесса считается озена, в 80% случаев вызываемая *Klebsiella ozaenae* [30] и сопровождающаяся образованием секрета, засыхающего в зловонные корки, а также истончением костных тканей.

У 40% населения старше 65 лет появляются симптомы *сенильного ринита*, или *ринита пожилых*. В основе его развития лежит дегенерация коллагеновых и эластиновых волокон, которая ассоциируется с изменением состояния слизистых оболочек, в частности со снижением их иммунорезистентности. Причиной развития данного ринита могут стать хронические патологические состояния, сопряженные с нарушением функции печени и почек. На развитие патологии оказывает влияние и прием многочисленных препаратов, направленных на лечение и компенсацию сопутствующих патологических состояний. Пациентов, как правило, беспокоят насморк, ринорея, образование корок на слизистой оболочке носа и малопродуктивный кашель.

Необходимость дифференциации АР может возникнуть и в случае наличия у пациентов наследственной патологии, в частности *муковисцидоза*. Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией трансмембранного регуляторного белка (гена CFTR) и характеризующееся поражением желез внешней секреции. Впервые термин «муковисцидоз» (от лат. mucus – слизистый и viscidus – липкий, кистозный фиброз) был введен в 1944 г. по предложению американского педиатра S. Farber.

Почти у половины пациентов с муковисцидозом имеют место хронический риносинусит и/или полипы носа. Прежде всего их беспокоят затруднение носового дыхания, вызванное сочетанием хронического воспаления слизистой оболочки, наличия густого секрета и полипов, а также длительный насморк. Нередко развивается хронический гайморит. Слабость, повышенная утомляемость, отставание в физическом развитии, хроническая пневмония, деформация пальцев по типу барабанных палочек, соленый вкус кожи, отеки, цирроз печени, хроническая диарея, обильный, маслянистый и зловонный кал дополняют клиническую картину муковисцидоза [31].

В качестве масок АР могут выступать и поражения слизистой оболочки полости носа при системных заболеваниях, например при *саркоидозе* (саркоидозе Бека, болезни Безье – Бека – Шаумана). Последний относится к группе доброкачественных системных гранулематозов, характеризующихся образованием эпителиоидно-клеточных гранул с поражением различных органов и систем, преимущественно респираторной [32]. Поражение носа и придаточных пазух отмечается у 1–4% пациентов с саркоидозом. Больные жалуются на заложенность носа, ринорею, образование корок на слизистой оболочке, боль в области носа, нару-



шение обоняния, рецидивирующие носовые кровотечения, появление красных узелков (земляничной кожи) на слизистой оболочке носа. Возможна даже деструкция носовой перегородки, синусов и неба. Перечисленные симптомы сопровождаются слабостью, утомляемостью, лихорадкой, снижением массы тела из-за потери аппетита, ночным пототделением, нарушениями сна, болью в грудной клетке, кашлем, одышкой, болью в суставах и снижением остроты зрения [31]. В некоторых случаях развивается паралич Белла, односторонний паралич лицевого нерва.

Поражение лор-органов встречается в 90% случаев локальной формы *гранулематоза Вегенера*, или гранулематоза с полиангиитом. Заболевание впервые было описано в 1936 г. немецким врачом F. Wegener. Это гигантоклеточный гранулематозно-некротизирующий васкулит, ассоциированный с выработкой аутоантител (антител к цитоплазме нейтрофилов) и сочетанным воспалительным поражением нескольких органов (верхних дыхательных путей, органов зрения, слуха, легких и почек) [33]. Среди симптомов локальной формы гранулематоза Вегенера указывают сухость слизистой оболочки, прогрессирующее затруднение носового дыхания, носовые кровотечения, образование гнойно-кровянистых корок и грануляций на слизистой оболочке, гнойные выделения с примесью крови. Возможны также перфорация носовой перегородки и деформация спинки носа.

Наряду с локальной выделяют и генерализованную форму заболевания, когда преобладают преимущественно общие симптомы, такие как слабость, снижение массы тела, головная боль, субфебрильная температура, слезотечение, миопия, экзофтальм и светобоязнь.

Частыми рецидивирующими эпизодами насморка на фоне подъема температуры до фебрильных цифр, гнойных выделений и постоянной заложенности носа характеризуется *ринит при синдроме Картагенера*. К перечисленным симптомам нередко присоединяются признаки евстахиита и отита, головная боль распирающего характера, а также пульсирующая стреляющая боль в ушах.

Синдром Картагенера получил свое название в честь швейцарского врача M. Kartagener, впервые описавшего данное состояние в 1934 г. Это генетическая патология цилиарного аппарата, ведущая к развитию хронических риносинуситов, бронхитов, бронхоэктазов и сочетающаяся с обратным расположением органокомплекса «сердце – легкие». У пациентов с таким диагнозом отмечают слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита и массы тела, отставание в росте, мучительный кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты и одышка [34].

Напоминать АР может и *вкусовой/пищевой ринит*, вызываемый пищевыми продуктами и алкоголем. Для него типично внезапное развитие во время

приема пищи [34], особенно после проглатывания горячих, острых и пряных продуктов, таких как черный перец, чили, хрен, лук и карри. Симптомы пищевого ринита обусловлены раздражением рецепторов вкуса, тесно связанных с рецепторами обоняния, находящимися в носу. Важнейшая роль в развитии пищевого ринита принадлежит стимуляции пептидергических нейронов. Рефлекторное расширение кровеносных сосудов приводит к обильной водянистой ринорее, длящейся в течение нескольких часов после стимуляции вкусовых рецепторов.

Еще одним заболеванием, схожим по проявлениям с АР, является *психогенный ринит*. Развитие патологии связывают с сильными эмоциональными переживаниями (стрессом, возбуждением, страхом, смехом, азартом) или подсознательным воспроизведением организмом ранее перенесенного заболевания (ипохондрическое состояние) [35]. Клинически может выражаться приступами чихания, ощущением щекотания в носу, заложенностью носа, слезотечением и головной болью.

Редкой патологией, сопровождающейся рецидивирующими риносинуситами, является *синдром Янга*. Впервые данный синдром был описан в 1970 г. английским урологом D. Young. Синдром Янга представляет собой заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающееся у молодых мужчин. Характеризуется сочетанием патологии лор-органов с обструктивной азооспермией и частыми пневмониями, нередко с развитием бронхоэктазов.

Отдаленно напоминать проявления АР может и *ликворея*. Это истечение цереброспинальной жидкости (ликвора) при травмах и нейрохирургических операциях в результате разрыва твердой мозговой оболочки. Истечение ликвора, иногда с примесью крови, происходит преимущественно из одной половины носа, наиболее активно – при наклоне головы вперед. Возможно также истечение из ушей (особенно при наклонах головы в разные стороны), дефектов костей черепа или позвоночника. Нередко при этом отмечается тупая головная боль, а при затекании ликвора в дыхательные пути, чаще всего во сне, – кашель.

Травматический ринит как следствие травматического воздействия на слизистую оболочку носа термического (горячий пар, холодный воздух), химического (пары химически активных веществ, дым), механического (удары, ушибы, попадание инородных предметов) характера [28], а также хирургических вмешательств сложно перепутать с АР. Однако следует иметь в виду, что к этому типу ринитов относятся и врожденные дефекты носовых пазух. Последние клинически могут проявляться чиханием, раздражением и чувством жжения в носу, нарушением носового дыхания, снижением или потерей обоняния, обильными водянистыми выделениями, переходящими в слизистые, потом гнойные, стека-



ющими в глотку по задней стенке гортани, дискомфортными ощущениями в горле, хрипкостью голоса и покашливанием. Иногда отмечается нарушение общего состояния в виде слабости, субфебрильной температуры, озноба и головной боли.

Насморк, заложенность носа, кровотечение при высмаркивании, гнойные выделения из носа, образование корок, фантомные запахи и сильные головные боли давящего характера в пазухах, усиливающиеся в наклонном положении тела, характерны для *неопластического ринита*. Указанные симптомы могут регистрироваться у пациентов на разных стадиях развития опухолей и усугубляются по мере роста новообразования.

Когда не удается дифференцировать вариант ринита, может иметь место *идиопатический ринит*. Он диагностируется методом исключения. Идиопатический ринит – группа синдромов гиперчувствительности слизистой оболочки носа к неспецифическим факторам окружающей среды, таким как изменение температуры и/или влажности воздуха, табачный дым и резкие запахи, например парфюма [28]. На сегодняшний день патогенез данного заболевания до конца не установлен, однако существует предположение, что он может быть обусловлен:

- дисфункцией нервной системы (гиперреактивность парасимпатической системы и/или гипореактивность симпатической системы и/или glandулярная гиперреактивность);
- нарушением иммунной системы (повышение количества CD3, CD25, CD8, CD45RA, эозинофилов и тучных клеток);
- повреждением слизистой оболочки и повышением ее проницаемости для раздражающих веществ.

Для постановки диагноза «идиопатический ринит» требуется наличие как минимум двух симптомов

из таких, как приступы чихания, ринорея, заложенность и зуд носа, длящихся в общей сложности более одного часа в день.

Многообразие форм ринитов, представленных в данном обзоре, и определенное сходство их клинических проявлений могут существенно усложнять определение конкретного фенотипа и, следовательно, затруднять своевременное и эффективное воздействие на патологический процесс. Для преодоления этих трудностей рекомендуется придерживаться алгоритма по дифференциальному диагнозу различных форм ринита, способных выступать в качестве масок АР. Диагностический поиск должен включать адекватную оценку анамнеза, в том числе аллергологического и семейного, результатов объективного обследования с обязательным учетом патогномичных симптомов, свойственных разным фенотипам ринита, лабораторно-инструментальных исследований, а в случае необходимости – консультацию смежных специалистов (терапевтов/педиатров, отоларингологов, инфекционистов, гастроэнтерологов и др.) [28].

Таким образом, диагностика отдельных форм ринита, безусловно, многопрофильный процесс, в котором принимают участие врачи разных специальностей. В случае АР верификация диагноза возможна лишь аллергологом-иммунологом после проведения объективного осмотра и специфического аллергологического обследования (кожные пробы, определение специфических IgE) [28]. Только правильное определение фенотипа ринита позволит применить персонализированный подход [36] и подобрать для каждого пациента оптимальное с учетом проявлений патологического процесса лечение, которое будет способствовать снижению риска прогрессирования заболевания и развития осложнений, а также улучшению качества жизни. 🍷

Литература

1. Öçal R., Muluk N., Mullol J. Epidemiology of Allergic Rhinitis / All Around the Nose: Basic Science, Diseases and Surgical Management. Springer, 2020. P. 297–301.
2. Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 5: 3–6.
3. Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: Фармарус принт Медиа, 2013.
4. Муратова Н.Г., Вязникова М.Л., Луценко А.Г. Аллергический ринит у детей. Учебное пособие для системы последиplomного образования врачей-педиатров. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2009.
5. Kay A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (1): 30–37.
6. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Bogas G., et al. Local allergic rhinitis: implications for management. Clin. Exp. Allergy. 2019; 49 (1): 6–16.
7. Vignola A.M., Chanez P., Godard P., Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. Allergy. 1998; 53 (9): 833–839.
8. Rondon C., Campo P., Galindo L., et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. Allergy. 2012; 67 (10): 1282–1288.
9. Павлова К.С., Курбачева О.М. Современные стратегии АСИТ больных поллинозом с гиперчувствительностью к пыльце луговых трав. Российский аллергологический журнал. 2015; 4: 1–9.
10. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 8: 33–36.



11. Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2016; 1 (6): 50–62.
12. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Лучшева Ю.В. Персистирующий аллергический ринит как фактор, вызывающий и осложняющий течение острых и хронических бактериальных заболеваний ЛОР-органов. Фарматека. 2020; 5: 95–101.
13. Федеральные клинические рекомендации по аллергическому риниту. 2020.
14. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. М., 2018.
15. Аллергический ринит: этиология, патогенез, особенности фармакологии. Методические рекомендации. СПб., 2017.
16. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV // <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
17. He X., Lau E.H.Y., Wu P., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat. Med. 2020; 26 (5): 672–675.
18. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature. 2020; 581 (7809): 465–469.
19. Killingley B., Mann A.J., Kalinova M., et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. Nat. Med. 2022; 28 (5): 1031–1041.
20. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A., et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect. Dis. 2022; 22 (1): 35–42.
21. Hu B., Guo H., Zhou P., et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat. Rev. Microbiol. 2021; 19 (3): 141–154.
22. Hemmaoui B., Darouassi Y., Errami N., et al. Primary nasal tuberculosis: a case report. Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.). 2007; 128 (3): 193–195.
23. Montone K.T. Pathology of fungal rhinosinusitis: a review. Head Neck Pathol. 2016; 10 (1): 40–46.
24. Scarupa M.D., Kaliner M.A. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. World Allergy Organ. J. 2009; 2 (3): 20–25.
25. Bugari R.A., Başçir A.S., Turcin L.A., et al. Adenoidal bacterial biofilm in pediatric rhinosinusitis. Rom. J. Morphol. Embryol. 2021; 62 (2): 481–489.
26. De Corso E., Seccia V., Ottaviano G., et al. Clinical evidence of type 2 inflammation in non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a systematic review. Curr. Allergy Asthma Rep. 2022; 22 (4): 29–42.
27. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2017; 72 (11): 1657–1665.
28. Shah R., McGrath K.G. Chapter 6: Nonallergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2012; 33 (Suppl. 1): 19–21.
29. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (1): 55–63.
30. Wu Y., Yang D., Wang K., Liu C. Multi-organ abscesses and 5th cervical vertebra bone destruction related with *Klebsiella ozaenae* infection: a case report. Infect. Drug Resist. 2020; 13: 4321–4325.
31. Ley D., Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2022; 56–57: 101788.
32. Sève P., Pacheco Y., Durupt F., et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. Cells. 2021; 10 (4): 766.
33. Rookard P., Hechtman J., Baluch A.R., et al. Wegener's granulomatosis. Middle East J. Anaesthesiol. 2009; 20 (1): 21–29.
34. Zurcher K., Kawashima A. Kartagener's syndrome. N. Engl. J. Med. 2021; 384 (12): e45.
35. Songu M., Cingi C. Sneezing reflex: facts and fiction. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3 (3): 131–141.
36. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P., et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. Allergy. 2015; 70 (5): 474–494.

Rhinitis Phenotypes: Differential Diagnosis

I.V. Tarasova, PhD

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency

Contact person: Irina V. Tarasova, ivtarasova@rambler.ru

Rhinitis is a common respiratory disease, both in adults and in children. The article presents the modern classification of rhinitis, causes and pathogenesis of allergic, local allergic, non-allergic and infectious rhinitis. This article discusses the clinical manifestations of various rhinitis phenotypes and the possibilities of differential diagnosis. Determination of the rhinitis phenotype allows not only increased the effectiveness of therapy, but also contributed to improving the quality of life of patients.

Keywords: phenotypes, endotypes, allergic rhinitis, allergic rhinitis, non-allergic rhinitis, infectious rhinitis, pathogenesis, symptoms, differential diagnosis



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



Реклама



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

14-16 февраля
2024 года



БЦ «Центр международной торговли» (Краснопресненская наб., д. 12, подъезд 4)

Междисциплинарная конференция «Вейновские чтения» посвящена актуальным вопросам неврологии и вот уже на протяжении 20 лет успешно объединяет ведущих специалистов и ученых стран ближнего и дальнего зарубежья.

Созданная учениками легендарного академика Александра Моисеевича Вейна, конференция несет в себе задачу не только повысить уровень знаний и профессионализм врачей, но и создать условия для междисциплинарного диалога.

**УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ.
ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ НА МЕРОПРИЯТИЕ
И ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО QR-КОДУ**



Реклама

Темы и направления конференции

- Превентивная персонализированная неврология
- Ранняя диагностика и предотвращение нейродегенеративных заболеваний
- Неврология детского, среднего и пожилого возраста. Гендерная неврология
- Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
- Рассеянный склероз. Эпилепсия. Когнитивные нарушения. Деменция. БАС. Головокружение
- Болезнь Паркинсона и другие расстройства движений
- Спинальная мышечная атрофия, другие нервно-мышечные заболевания
- Полинейропатии и другие заболевания периферической нервной системы
- Нейроинфекции. Нервные болезни и COVID-19
- Редкие генетические заболевания. Болезнь Фабри. Болезнь Помпе
- Междисциплинарная неврология. Нейроревматология
- Нейрохирургия. Взаимодействие неврологов и нейрохирургов
- Нейрореабилитация. Взаимодействие неврологов и специалистов функциональной реабилитационной медицины
- Взаимодействие неврологов и психиатров, терапевтов, кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов, ревматологов, акушеров, гинекологов и других специалистов
- Функциональные расстройства в неврологической практике
- Болевые синдромы в неврологической и общеврачебной практике
- Нейронутрициология. Нутриенты, микроэлементы и нервные болезни. Нутритивная поддержка. Микробиота и болезни нервной системы
- Нейропсихиатрия. Стресс и болезни нервной системы. Вегетативные нарушения. Тревога. Депрессия. Нарушения сна и бодрствования
- Фармакотерапия нервных болезней. Фармакогенетика
- Нелекарственные методы профилактики и лечения нервных болезней. Психотерапия болезней нервной системы. Арт-терапия и болезни мозга
- Инновационные технологии для диагностики и лечения нервных болезней



Никсар®

Биластин

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



Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки).

Показания к применению: 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. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена 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. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и Р-гликопротеина таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528