



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Аллергология. Иммунология

MAIN TOPIC
ALLERGOLOGY. IMMUNOLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.**Медицинское обозрение**

Т. 8, № 3, 2024

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 15 000 экз. Заказ № 346576

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 0,868

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

25.04.2024

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам у детей с аллергопатологией: 30-летний мониторинг***С.И. Барденикова, Э.Э. Локшина, О.Б. Довгун, Л.А. Шавлохова, Н.А. Богданова, Н.Б. Серебровская, С.А. Мстиславская, Г.Б. Кузнецов*

118

Особенности концентраций аэроаллергенов в городах и влияние на них температуры воздуха*К.Б. Осмонбаева, Э.В. Чурюкина, Г.С. Джамбекова, Е.В. Назарова*

124

Эффективность и безопасность терапии мометазона фуруатом в сравнении с цетиризином у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики*Э.В. Чурюкина, И.В. Гамова*

132

Восстановительная терапия больных бронхиальной астмой: в фокусе дыхательная гимнастика с экспираторным сопротивлением*С.Н. Алексеевко, Э.В. Чурюкина, О.П. Уханова, Т.Р. Касьянова, И.М. Котиева, Л.Н. Кокова, М.А. Додохова, В.О. Андреева, О.З. Пузикова, В.А. Попова, Д.И. Созаева*

143

ОБЗОРЫ**Эозинофильный эзофагит: что мы знаем и что мы можем?***Э.Б. Белан, Е.В. Тибирькова*

150

Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите*Н.В. Колесникова, Е.Ф. Филиппов*

155

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**Может ли компонентная аллергодиагностика помочь в установлении траектории формирования «атопического марша»?***Т.С. Лепешкова, Е.В. Андреева*

163

Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в клинической практике*Н.А. Кароли, Т.В. Канаева, Н.М. Никитина*

171

Трудности диагностики лимфомы Ходжкина у ребенка с бронхиальной астмой*Н.А. Белых, А.П. Черненко, Ю.В. Михайлова, И.В. Пизнюк*

176

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Vertkin, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian
Medical Inquiry**

T. 8, № 3, 2024

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Olga Yu. Agapova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 15,000 copies. Order № 346576

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.

All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).**The Journal is indexed in Scopus**

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

April 25, 2024

Contents

ORIGINAL RESEARCH**Sensitization to epidermal allergens
in children with allergic disorders:
a 30-year follow-up study***S.I. Bardenikova, E.E. Lokshina, O.B. Dovgun,
L.A. Shavlokhova, N.A. Bogdanova, N.B. Serebrovskaya,
S.A. Mstislavskaya, G.B. Kuznetsov* 118**Aeroallergen concentrations in urban
areas and the effect of air temperature***K.B. Osmonbaeva, E.V. Churyukina,
G.S. Dzhambekova, E.V. Nazarova* 124**Efficacy and safety of mometasone
furoate therapy versus cetirizine
in adults with seasonal allergic rhinitis
in a real-world clinical setting***E.V. Churyukina, I.V. Gamova* 132**Rehabilitation therapy in asthma:
focus on high-resistance breathing
exercises***S.N. Alekseenko, E.V. Churyukina, O.P. Ukhanova,
T.R. Kas'yanova, I.M. Kotieva, L.N. Kokova,
M.A. Dodokhova, V.O. Andreeva, O.Z. Puzikova,
V.A. Popova, D.I. Sozaeva* 143**REVIEW ARTICLES****Eosinophilic esophagitis: current
knowledge and management options?***E.B. Belan, E.V. Tibir'kova* 150**Immunologic aspects of infertility
in chronic endometritis***N.V. Kolesnikova, E.F. Filippov* 155**CLINICAL PRACTICE****Can component resolved diagnosis
help establish "atopic march" trajectory?***T.S. Lepeshkova, E.V. Andronova* 163**Difficulties in diagnosing eosinophilic
granulomatosis with polyangiitis
in clinical practice***N.A. Karoli, T.V. Kanaeva, N.M. Nikitina* 171**Challenges in the diagnosis of Hodgkin
lymphoma in a child with asthma***N.A. Belykh, A.P. Chernenko,
Yu.V. Mikhaylova, I.V. Piznyur* 176

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-1

Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам у детей с аллергопатологией: 30-летний мониторинг

С.И. Барденикова¹, Э.Э. Локшина¹, О.Б. Довгун², Л.А. Шавлохова¹, Н.А. Богданова¹,
Н.Б. Серебровская¹, С.А. Мстиславская¹, Г.Б. Кузнецов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить динамику сенсибилизации к распространенным эпидермальным аллергенам в когорте детей с аллергическими заболеваниями в столичном мегаполисе.

Материал и методы: обобщены и проанализированы 26 343 протокола скарификационных аллергопроб пациентов 4–18-летнего возраста, находившихся на обследовании и лечении в 1989–2019 гг. в пульмонологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ». Индивидуальный профиль специфической чувствительности к распространенным эпидермальным аллергенам (шерсть/эпидермис кошки, собаки, овцы, лошади; перо подушки; волос человека) определялся стандартным методом скарификации через каплю водно-солевого экстракта аллергена. Визуальная балльная оценка (от 1 до 4) использована для вычисления среднестатистических экспонент — ежегодного уровня и степени сенсибилизации методом расчета процентного отношения количества гиперчувствительных к изучаемому аллергену пациентов к сумме всех обследованных на гиперчувствительность к нему на протяжении конкретного года с одновременным сопоставлением доли низких (1–2) и высоких (3–4) баллов.

Результаты исследования: за 30 лет наблюдения в когорте аллергиков продемонстрирован постоянный рост IgE-гиперчувствительности к изучаемым эпидермальным аллергенам: шерсти/эпидермису кошки — в 8,5 раза с экстремальным увеличением доли детей с оценкой 3–4 балла в 27,5 раза, шерсти/эпидермису собаки — в 5,2 раза, перхоти лошади — на 24%, шерсти овцы — на 23,7%, перу подушки — в 2,7 раза, человеческому волосу — в 2,8 раза. Вместе с тем в течение последних 15 лет отмечено замедление темпа нарастания количества сенсибилизированных пациентов и снижение степени выраженности специфической гиперчувствительности преимущественно в диапазоне 1–2 балла.

Заключение: результаты ретроспективного анализа демонстрируют прогрессивное увеличение эпидермальной сенсибилизации ко всем изучаемым аллергенам с общим нарастанием степени гиперчувствительности, что предполагает не только увеличение тесных прямых и косвенных контактов с животными, но и не исключает влияние агрессивной экологии большого города на иммунный баланс растущего ребенка и трансформацию степени иммуногенности самих животных аллергенов. В этой связи важна результативность элиминационных мероприятий, а также выбор методов эффективной профилактики развития эпидермальной аллергии, включая формирование иммунной толерантности для обеспечения надежной и длительной защиты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергены животных, эпидермальная аллергия, дети, мониторинг сенсибилизации, рост гиперчувствительности, перспективы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Барденикова С.И., Локшина Э.Э., Довгун О.Б., Шавлохова Л.А., Богданова Н.А., Серебровская Н.Б., Мстиславская С.А., Кузнецов Г.Б. Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам у детей с аллергопатологией: 30-летний мониторинг. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):118–123. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-1.

Sensitization to epidermal allergens in children with allergic disorders: a 30-year follow-up study

S.I. Bardenikova¹, E.E. Lokshina¹, O.B. Dovgun², L.A. Shavlokhova¹, N.A. Bogdanova¹,
N.B. Serebrovskaya¹, S.A. Mstislavskaya¹, G.B. Kuznetsov¹

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze changes in sensitization to common epidermal allergens over time in children with allergic diseases in a metropolitan area.

Patients and Methods: summary and analysis of 26,343 skin prick test protocols of children aged 4–18 years who were examined and treated between 1989 and 2019 were performed. A standard skin scarification test was used to determine an individual's sensitivity to common epidermal allergens, including feline, canine, sheep, and equine hair/epidermis, pillow feathers, and human hair, using a drop of water-salt allergen extract. To calculate the average exponents, i.e., the annual level and severity of sensitization, visual scoring (+1, +2, +3, +4) was used. This was done by calculating the percentage ratio of the number of patients with hypersensitivity to the allergen to the total number of patients examined for this allergen during a particular year. The proportion of low (1–2) and high (3–4) scores were also compared.

Results: the cohort of allergic children was followed up for 30 years, during which there was a constant increase in IgE-hypersensitivity to epidermal allergens. Specifically, there was an 8.5-fold increase in sensitivity to feline hair/epidermis, with a 27.5-fold increase in the proportion of children scoring 3–4 points. Sensitivity to canine hair/epidermis increased by 5.2 times, while sensitivity to horse dander

increased by 24%, sheep's hair by 23.7%, pillow feather by 2.7 times, and human hair by 2.8 times. Meanwhile, a retrospective analysis has shown a slowdown in the rate of increase in the number of sensitized patients and a decrease in the severity of specific hypersensitivity, mainly in the range of 1–2 points, over the last 15 years.

Conclusion: the retrospective analysis indicates a progressive increase in epidermal sensitization to all studied allergens, with a general increase in the severity of hypersensitivity. This suggests an increase in close direct and indirect contacts with animals, as well as the potential effect of aggressive urban ecology on the immune balance of a growing child and the transformation of immunogenicity of animal allergens themselves. Given this, it is important to consider the efficacy of elimination measures and the choice of effective methods for preventing epidermal allergy. This includes the formation of immune tolerance to ensure reliable and long-term protection.

KEYWORDS: animal allergens, epidermal allergy, children, sensitization monitoring, increased hypersensitivity; perspectives.

FOR CITATION: Bardenikova S.I., Lokshina E.E., Dovgun O.B., Shavlokhova L.A., Bogdanova N.A., Serebrovskaya N.B., Mstislavskaya S.A., Kuznetsov G.B. Sensitization to epidermal allergens in children with allergic disorders: a 30-year follow-up study. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):118–123 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-1.

ВВЕДЕНИЕ

С древних времен сложилась тесная взаимосвязь человека и животных, причем последние появились на Земле намного раньше человеческого рода. Животный мир многообразен, и история отношений животных с человеком многогранна: дикие и прирученные, живущие в человеческом жилище и дворовые, мелкие грызуны, «нелегально» обитающие в домах [1–3]. Контакты ребенка с животным миром начинаются еще до рождения и продолжают в течение всей жизни: бытовые или профессиональные, явные или скрытые, постоянные или случайные, тесные или мимолетные. Очевидно, что тотальная урбанизация вносит свои существенные коррективы, делая эти контакты порой вынужденными, неизбежными, плотными и стабильными [4, 5]. Эпидермальные аллергены разнообразны и широко распространены в окружающей человека среде, они являются мощными стимуляторами аллергической реакции [1, 6]. Сегодня достигнут значительный прогресс в идентификации животных аллергенов, хорошо изучены носители/производители — это эпидермис/перхоть, волосы, перья и экскреты (пот, моча, кал, слюна) [1, 4, 7]. Контакт с ними возможен при непосредственном общении с самими животными, с загрязненными нативными выделениями предметами, с изделиями из кожи/меха/шерсти, с содержащими потенциально реактогенные животные компоненты косметическими (шампуни, духи, кремы, пудры) и лечебными (мази, суппозитории) средствами. Кроме того, специфические эпидермальные аэроаллергены находятся в воздухе/пыли помещений, где содержатся животные (дом, квартира, открытый вольер, скотный двор) и легко переносятся в пространстве, и, наконец, эти уникальные аллергены представлены в продуктах питания животного происхождения (сырое молоко, сырое мясо или полуфабрикаты) [1, 5, 8]. Между тем современный ребенок по подобию взрослых ведет «офисный» образ жизни, проводя 90% времени суток в замкнутом, плохо вентилируемом пространстве (дом, детсад, школа) с потенциально высокой концентрацией разнообразных бытовых аллергенов [1]. Иммунная реакция организма и инициирующие пороговые концентрации на эти аллергены весьма индивидуальны, а гипериммунный ответ непредсказуем и безусловно связан с наследственной предрасположенностью [3, 6]. Практический интерес представляет иммуномодулирующий эффект эпидермальных аллергенов на формирующийся детский организм [9, 10]. В детстве клинические синдромы аллергии на животных чаще опосредованы немедленными реакциями гиперчувствительности и представлены

аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом, бронхиальной астмой, возможны и коварные анафилактические реакции [1, 11]. Аллерготестирование с определением специфической сенсibilизации является важным методом верификации диагноза эпидермальной аллергии наряду с клинико-эпидемиологическим анамнезом. В целом сенсibilизация к животным аллергенам сегодня регистрируется почти у трети человеческой популяции, и ее масштабы растут в гетерогенных популяциях [6, 7]. В этой связи весьма опасна недооценка значимости постоянной экспозиции аллергенов животных как пациентами, так и врачами, вместе с тем знание сенсibilизации к эпидермальным аллергенам заслуживает пристального внимания специалистов разного профиля [12]. Таким образом, актуальность эпидермальной аллергии очевидна и представляет серьезную общетерапевтическую проблему.

Цель исследования: изучить динамику сенсibilизации к распространенным эпидермальным аллергенам в когорте детей с аллергическими заболеваниями в столичном мегаполисе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 26 343 протоколов кожных (скарификационных) аллергопроб, выполненных детям 4–18 лет¹, находившимся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» с 1989 по 2019 г. с клиническими диагнозами: бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, атопический дерматит.

Специфическая гиперчувствительность к распространенным эпидермальным аллергенам — шерсти/эпидермису кошки, собаки, овцы, кролика, морской свинки, лошади; перу подушки; волосу человека — определялась кожными тестами по общепринятой методике скарификации через каплю аллергена с последующей визуальной полуколичественной оценкой в «крестах»/баллах от 1 до 4; использовались диагностические водно-солевые тест-экстракты аллергенов из источников тестируемых животных (АО «Биомед», Россия). Объем архивных данных обобщен и статистически обработан по всем годам временного ряда.

В качестве инструментов динамического сравнения использованы следующие экспоненты: *уровень сенсibilизации* — процентное отношение количества сенсibilизированных к изучаемому аллергену пациентов к сумме обследованных на гиперчувствительность к нему на протяжении конкретного года; *степень сенсibilизации* — соот-

¹ Дети 15–18-летнего возраста включены в статистику с 2011 г.

ношение долей пациентов с низкой (1 и 2 балла) и высокой (3 и 4 балла) оценкой гиперчувствительности. Для наглядности демонстрации основных тенденций динамики показателей временной ряд равномерно сгруппирован, сокращен без ущерба для информативности и представлен к рассмотрению в укороченном виде, в интересах удобства обсуждения показаны данные в «поперечном срезе» исходного, финального и медианного годов наблюдения, использованы диаграммы: столбиковые — со среднегодовыми (процентными) значениями разных уровней гиперчувствительности (от 1 до 4 баллов), и круговые — отображающие соотношение количества детей несенсибилизированных и сенсибилизированных с определенной степенью специфической гиперчувствительности (от 1 до 4 баллов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 1 и 2 наглядно представлено ежегодное нарастание уровня сенсибилизации к шерсти/эпидермису кошки с суммарным увеличением количества гипер-

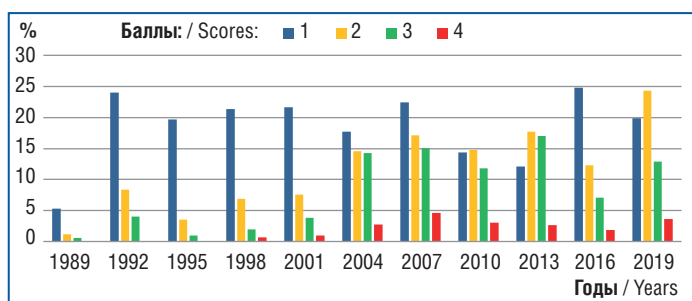


Рис. 1. Динамика сенсибилизации к шерсти/эпидермису кошки, %

Fig. 1. Changes in sensitization to feline hair/epidermis, %

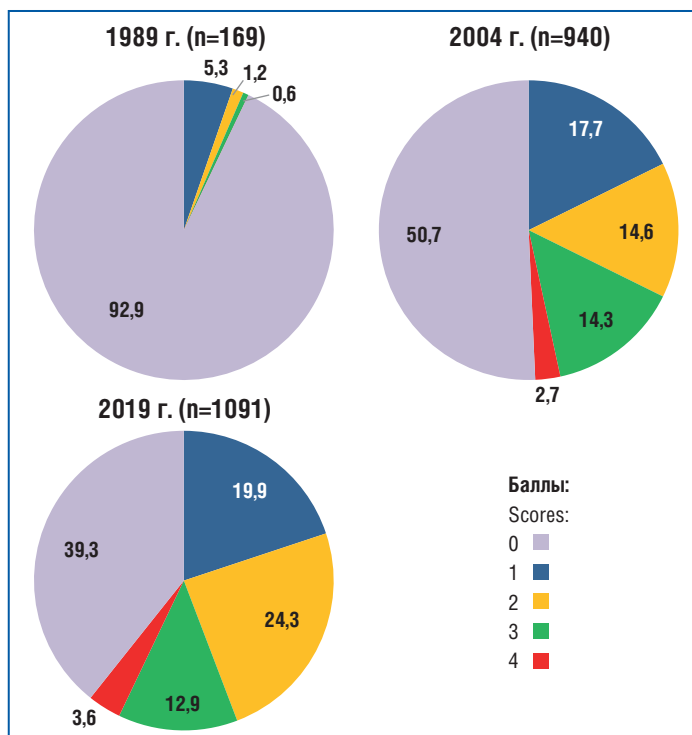


Рис. 2. Среднегодовой уровень сенсибилизации к шерсти/эпидермису кошки, %

Fig. 2. Average annual level of sensitization to feline hair/epidermis, %

чувствительных детей на 53,6% — в 8,5 раза! — к 2019 г. (60,7%) по сравнению с 1989-м (7,1%); наряду с этим высокая степень сенсибилизации (3–4 балла) за 30 лет «подросла» в 27,5 раза! Однако быстрый темп прироста этих показателей, отмеченный в 1990–2000-х годах наблюдением, в последние 15 лет сменился медленным нарастанием уровня сенсибилизации в диапазоне от 1 до 2 баллов и стабильно удерживается на данных значениях. Эти параметры распространенности специфической гиперчувствительности согласуются со статистикой других российских исследований: к аллергенам кошки — 57,3% и к аллергенам собаки — 30% [13].

Динамика сенсибилизации к шерсти/эпидермису собаки (рис. 3) показывает медленное увеличение количества сенсибилизированных детей до 37,7% к 2019 г. (с 7,7% в 1989 г.) преимущественно за счет невысокой степени гиперчувствительности (1–2 балла). В итоге в течение всего 30-летнего периода наблюдения фиксируется рост показателя на 30%, т. е. в 5,2 раза. Данные закономерности наводят на мысль о тесной корреляции рассчитанных экспонент с меняющимися условиями содержания животных: в Москве частный жилой сектор слишком мал — превалирует проживание собак в квартирах в непосредственном контакте с владельцами. Однако рост сенсибилизации к аллергенам собаки может частично носить и перекрестный характер, связанный с растущей гиперчувствительностью к аллергенам кошки [7].

Как видно на рисунке 4, отмечается увеличение количества гиперчувствительных к перхоти лошади детей за 30 лет на 24% за счет роста всех степеней сенсибилизации. Интересно, что средняя величина показателя за последние 15 лет остается практически неизменной — 67,8% в 2004 г. и 68,8% в 2019 г., однако регистрация гиперчувствительности, соответствовавшей 3–4 баллам, возросла

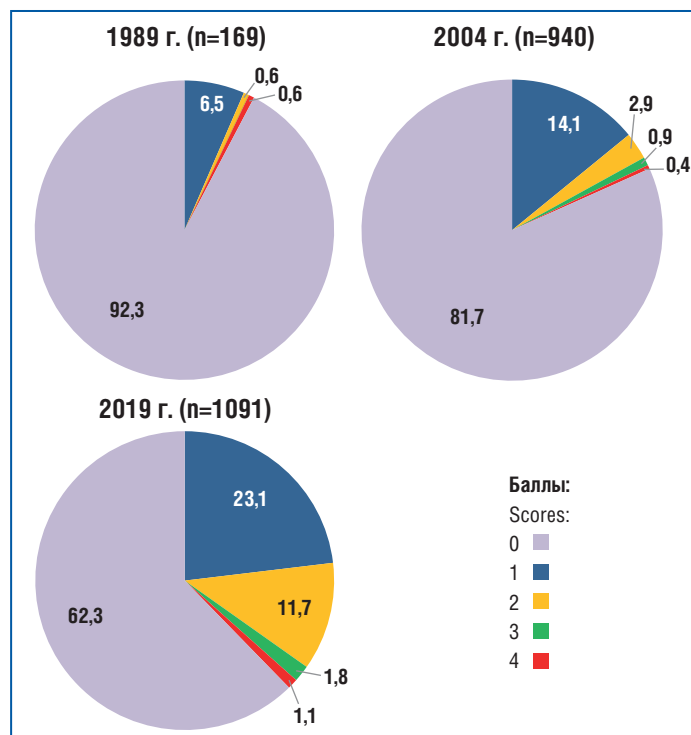


Рис. 3. Среднегодовой уровень сенсибилизации к шерсти/эпидермису собаки, %

Fig. 3. Average annual level of sensitization to canine hair/epidermis, %

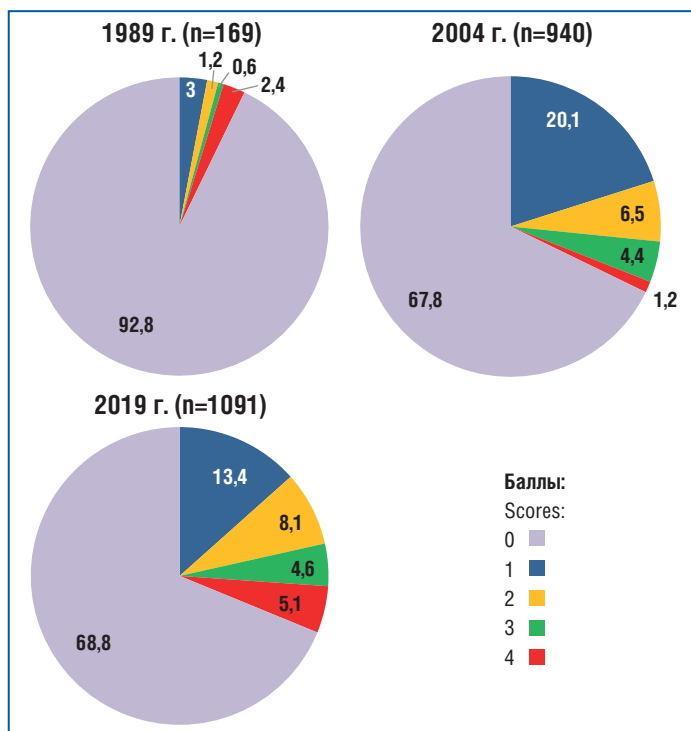


Рис. 4. Среднегодовой уровень сенсibilизации к перхоти лошади, %

Fig. 4. Average annual level of sensitization to horse dander, %

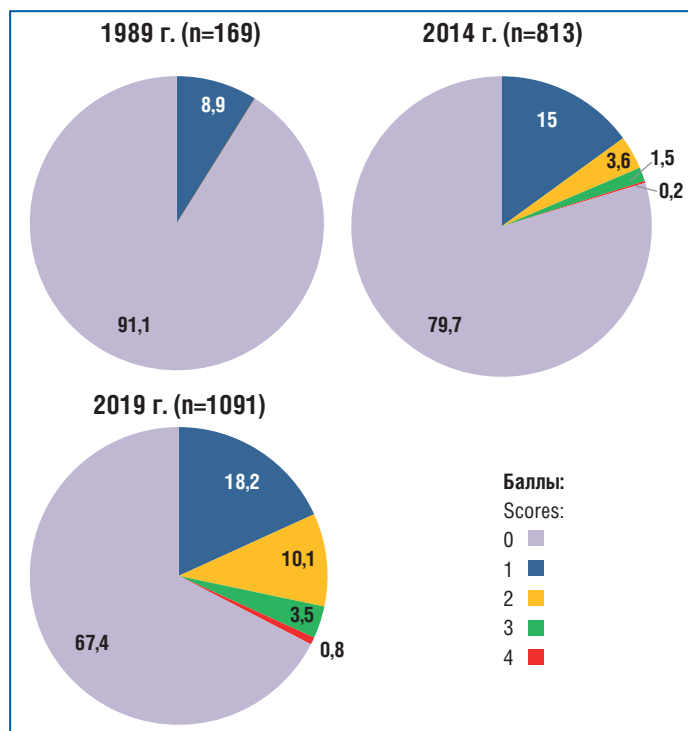


Рис. 5. Среднегодовой уровень сенсibilизации к шерсти овцы, %

Fig. 5. Average annual level of sensitization to sheep hair, %

в 1,7 раза. Возможно, данный факт в масштабах нашего столичного мегаполиса демонстрирует прогрессивную доступность общения детей с этими грациозными животными в различных видах конного спорта, популярных развлечениях (в парке, «Уголке Дурова», зоопарке), реабилитационной иппотерапии. Однако не исключен значимый «взнос» перекрестной сенсibilизации между аллергенами лошади, кошки и собаки (между сывороточными альбуминами животных или некоторыми липокаллиновыми аллергенами, такими как кошачий Fel d 4, лошадиный Equ s 1 и собачий Can f 6) [3, 7].

Динамика сенсibilизации к шерсти овцы показана на рисунке 5. Регистрируется постоянное увеличение количества сенсibilизированных детей: с 8,9% в 1989 г. до 32,6% в 2019 г., в целом на 23,7%. Интересно, что 30 лет назад фиксировалась только низкая степень (1 балл), сегодня наблюдается рост всех степеней гиперчувствительности. Ввиду потенциальной редкости прямой коммуникации городских детей с этими животными логично предположить возможную причину гиперсенсibilизации — контакт с дубленным мехом и крашеной шерстью в предметах постельных аксессуаров и одежды: при этом ожидается, что качество обработки сырья со временем совершенствуется и остаточные количества специфических аллергенов в изделиях снижены до минимума, как и их аллергенность. Исходя из этого, причину возрастания гиперчувствительности следует искать как в суперреактивности самой иммунной системы пациента-аллергика, «превышающей полномочия адекватной защиты» против классических естественных аллергенов, так и в триггерном влиянии применяемых в производстве химических реактивов и текстильных красителей.

Сенсibilизация к человеческому волосу продемонстрирована в динамике на рисунке 6. Данный тест постоянно использовался в диагностической аллергопанели до 2004 г.

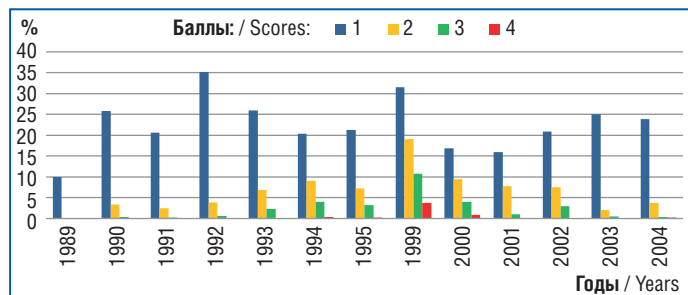


Рис. 6. Динамика сенсibilизации к волосу человека, %

Fig. 6. Changes in sensitization to human hair, %

Динамика уровня гиперчувствительности фиксирует весьма крутой подъем в 1999 г. с регистрацией сенсibilизации к аллергенам волоса человека у 65% обследованных детей по сравнению с 1989 г. — лишь 10% пациентов с аллергопатологией. Сложно объяснить появление подобной «свечки» на данный аллерген в погодном мониторинге, однако с учетом социальных проблем 1990-х годов в период исторической перестройки в России среди причин можно предположить как истинное повышение уровня сенсibilизации к человеческому волосу в когорте аллергиков ввиду изменения реактивности аллергенных молекул волоса на некачественное питание, внешнюю экологию и агрессивные некондиционные средства ухода, так и несовершенство качества и стандартизации диагностических тест-реактивов. В «поперечном срезе» 2004 г. общее количество сенсibilизированных к данному аллергену снизилось до 28,1% (у большинства обследованных оценка выраженности гиперчувствительности соответствовала 1 баллу), что все же в 2,8 раза выше показателей 1989 г.

Динамика сенсibilизации к перу подушки отражена на рисунке 7 — очевиден невысокий ее средний показа-

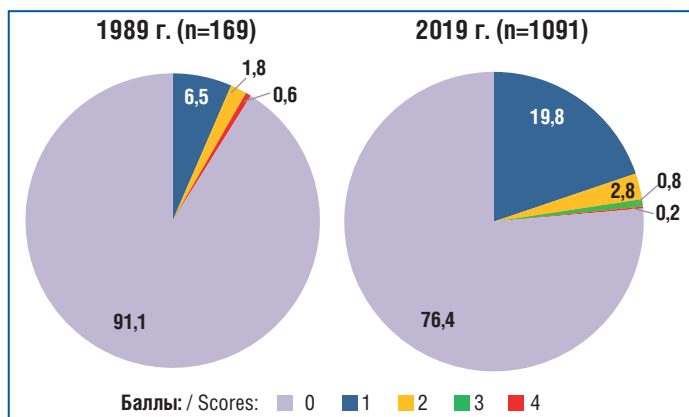


Рис. 7. Среднегодовой уровень сенсибилизации к перу подушки, %

Fig. 7. Average annual level of sensitization to pillow feather, %

тель в 1989 г. — 8,9% и стабилизация к 2019 г. на уровне в 2,7 раза выше, чем в начале наблюдения. В погодном графике в 1995 г. был отмечен значительный пик динамического роста уровня данной специфической гиперреактивности. Сегодня детектируемые уровни сенсибилизации к аллергену пера подушки не имеют тенденции к росту и составляют в когорте детей-аллергиков 23,6% за счет преимущественно низкого уровня — 1 балл. По всей видимости, желаемый результат «родился» из многих закономерностей: во-первых, современная когорта наблюдаемых детей-аллергиков среди горожан не имеет широких прямых контактов с фермерскими и городскими пернатыми; во-вторых, замена постельных принадлежностей страдающего аллергией ребенка на синтетические ткани и наполнители, регламентируемая гипоаллергенным бытом, оказалась эффективной — бабушкины столетние перины и подушки, наконец, покинули «родовое гнездо»; в-третьих, мода выгодно для медицины внесла свою лепту — на смену натуральным зимним пуховикам очень кстати пришла практичная одежда с искусственными утеплителями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе нами были обобщены результаты 30-летнего наблюдательного исследования, которые демонстрируют неуклонный рост эпидермальной сенсибилизации у детей с аллергическими заболеваниями в диапазоне 14–53% с регистрацией медленного нарастания степени гиперчувствительности независимо от исследуемого аллергена. В детской когорте аллергиков самыми распространенными являются аллергены кошки, сенсибилизация к ним за 30 лет наблюдения выросла в 8,5 раза с беспрецедентным увеличением высокой степени в 27,5 раза (!), что в условиях мегаполиса очевидно отражает «плотность экспозиции» специфических аллергенов питомцев преимущественно домашнего содержания. Однако важно понимать, что в реализации аллергопатологии всегда в одинаковой мере «виновны» две коммуницирующие составляющие: животное — продуцирующее потенциально высокоактивные специфические протеины в составе естественных экскретов, и иммунная система человека — инициирующая неадекватно сильный ответ на контакт с производимыми эпидермальными аллергенами. Оба взаимодей-

ствующих между собой субъекта находятся в единой зоне активного прессинга агрессивных средовых стимулов на территории проживания [4]. Очевидно, прогрессивный подъем сенсибилизации к животным аллергенам в России в 1990-е годы был обусловлен фатальной дезадаптацией легкоуязвимого иммунитета растущего детского организма под влиянием глобальных социально-экономических проблем, несбалансированного питания и неуправляемой экологии; те же неблагоприятные факторы одновременно воздействовали на здоровье животных, меняя реактивность специфических аллергенных молекул. Созданная в 1997 г. первая национальная программа по лечению и профилактике аллергической патологии «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика»², рекомендовавшая максимальную элиминацию потенциальных аллергенов и триггеров из контролируемой окружающей среды пациента, обеспечила значимый защитный эффект. Однако зарегистрированный с 2000-х годов новый замедленный и непрерывный рост эпидермальной сенсибилизации, вероятно, отражает уже не столько экспозицию агрессивных аллергенов, сколько прогрессирующую иммунную дисфункцию — «XXI век — век эпидемии атопии» [4]. Вместе с тем нельзя полностью исключить влияние качества широко используемых диагностических природных экстрактов эпидермальных аллергенов на детекцию высокого уровня аллергопроб — они сложно стандартизируются и одновременно, помимо аллергена-маркера, содержат перекрестно-реактивные молекулы, завышая показатели сенсибилизации к конкретному животному. Кроме того, методика кожного тестирования неизменно сопровождается субъективностью визуальной оценки и интерпретации скарификационных тестов. Заметим, что высокий уровень сенсибилизации в нашем исследовании регистрируется в когорте детей с уже реализованной аллергопатологией и потому закономерно выше популяционного уровня, например, отмеченного глобальным европейским исследованием (GA²LEN) — от 10 до 27%, однако некоторые страны с холодным климатом констатируют аналогичный высокий подъем эпидермальной гиперчувствительности (Дания — 56% для собак, 49,3% для кошек) [цит. 7].

Таким образом, скрининг эпидермальной гиперчувствительности является ценным, высокоинформативным инструментом, доступным в рутинной практике, позволяющим проанализировать распространенность и клиническую значимость данного вида бытовой сенсибилизации, маркировать риски и прогнозы, и, соответственно, своевременно разработать и реализовать стратегии терапевтического вмешательства — адекватные противозидемические меры рациональной специфической и неспецифической профилактики для предупреждения развития ранней, «коварной» полисенсибилизации и эпидермальной аллергии [12].

Литература / References

- Konradsen J.R., Fujisawa T., van Hage M. et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):616–625. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
- Liccardi G., Baldi G., Ciccarelli A. et al. Sensitization to rodents (mouse/rat) in urban atopic populations without occupational exposure living in Campania district (Southern Italy): a multicenter study. *Multidisciplinary Respir Med.* 2013;8:30. DOI: 10.1186/2049-6958-8-30.

² Национальная программа. «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.; 1997.

3. Virtanen T. Immunotherapy for pet allergies. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(3):807–814. DOI: 10.1080/21645515.2017.1409315.
4. Kim K.-H., Jahan S.A., Kabir E. A review on human health perspective of air pollution with respect to allergies and asthma. *Environ Int.* 2013;59:41–52. DOI: 10.1016/j.envint.2013.05.007.
5. Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301–309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
6. Мачарадзе Д.Ш., Беридзе В.Д. Аллергия к домашним животным: особенности диагностики и лечения. *Лечащий врач.* 2009;11:72–75. Macharadze D.Sh., Beridze V.D. Allergy to pets: features of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach.* 2009;11:72–75 (in Russ.).
7. Hilger C., van Hage M., Kuehn A. Diagnosis of Allergy to Mammals and Fish: Cross-Reactive vs. Specific Markers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(9):64. DOI: 10.1007/s11882-017-0732-z.
8. Dávila I., Domínguez-Ortega J., Navarro-Pulido A. et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy.* 2018;73(6):1206–1222. DOI: 10.1111/all.13391.
9. Asarnoj A., Hamsten C., Wadén K. et al. Sensitization to cat and dog allergen molecules in childhood and prediction of symptoms of cat and dog allergy in adolescence: A BAMSE/MeDALL study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:813–821. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.052.
10. Xiaoyi Ji, Yuan Yao, Ping Zheng, Chuangli Hao. The relationship of domestic pet ownership with the risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:953330. DOI: 10.3389/fped.2022.953330.
11. Guida G., Nebiolo F., Heffler E. et al. Anaphylaxis after a horse bite. *Allergy.* 2005;60(8):1088–1089.
12. Kalayci O., Miligkos M., Pozo Beltrán C.F. et al. The role of environmental allergen control in the management of asthma. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100634. DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100634.
13. Gusareva E.S., Bragina E.J., Deeva E.V. et al. Cat is a major allergen in patients with asthma from west Siberia, Russia. *Allergy.* 2006;61(4):509–510. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01034.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Барденикова Светлана Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.
- Локшина Эвелина Эдуардовна** — к.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.
- Довгун Оксана Борисовна** — к.м.н., доцент, заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0001-6306-1546.
- Шавлохова Лариса Аркадьевна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.
- Богданова Наталья Алексеевна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.
- Серебровская Надежда Борисовна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Мстиславская Софья Александровна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Кузнецов Георгий Борисович — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Контактная информация: Барденикова Светлана Ивановна, e-mail: s_bard@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.03.2023.

Поступила после рецензирования 04.04.2023.

Принята в печать 27.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana I. Bardenikova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.

Evelina E. Lokshina — C. Sc. (Med.), professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.

Oksana B. Dovgun — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6306-1546.

Larisa A. Shavlokhova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Natalya A. Bogdanova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Nadezhda B. Serebrovskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Sofya A. Mstislavskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Georgiy B. Kuznetsov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics; Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Contact information: Svetlana I. Bardenikova, e-mail: s_bard@bk.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 11.03.2023.

Revised 04.04.2023.

Accepted 27.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-2

Особенности концентраций аэроаллергенов в городах и влияние на них температуры воздуха

К.Б. Осмонбаева¹, Э.В. Чурюкина^{2,3}, Г.С. Джамбекова⁴, Е.В. Назарова⁵¹Иссык-Кульский государственный университет им. К. Тыныстанова, Каракол, Кыргызская Республика²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация³ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация⁴Международный центр молекулярной аллергологии, Ташкент, Республика Узбекистан⁵ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности содержания пыльцы растений и спор грибов в воздухе г. Каракола Кыргызской Республики за сезоны 2015–2017 гг.

Материал и методы: в ходе аэриобиологического исследования проводился сбор материала с биочастицами — пыльцой растений и спорами грибов, содержащимися в воздухе, их идентификация до рода или семейства (в отдельных случаях — до вида), количественное определение при визуальном подсчете в поле зрения микроскопа. Нами использовался волюметрический пылеуловитель Lanzoni. Он был размещен на крыше здания в пределах городской черты, вдали от парковых зон и промышленных предприятий, на высоте 13 м над уровнем земли. Всего было отобрано 630 проб атмосферного воздуха с апреля по сентябрь за 2015–2017 гг.

Результаты исследования: в аэриобиологическом спектре Каракола *Artemisia* spp., *Poaceae*, *Chenopodiaceae* и *Pinus* spp. превосходили все остальные таксоны, из грибов выделялось 3 таксона — *Alternaria*, *Cladosporium* и *Fusarium*. Было установлено, что 60–76% спор грибов выпадало за период с июня по август. Абсолютный максимум пыльцы в воздухе совпадал с высокими значениями температуры в районе проведения исследования. Высокая концентрация пыльцы *Artemisia* наблюдалась с середины по конец июля, что соответствовало повышению среднесуточной температуры воздуха за сезоны исследования. Самые высокие (61–72%) показатели содержания в воздухе пыльцы полыни за сезоны исследования отмечены при температурах воздуха от 28,3 до 33,4 °С. Высокие значения температуры воздуха способствовали выбросу спор в атмосферу. Установлено, что в городской среде по сравнению с природными территориями наблюдается накопление аллергенных видов грибов.

Заключение: определение количественного и качественного состава пыльцы доминирующих видов аллергенных растений и спор грибов в воздушной среде Каракола внесло вклад в исследование аэриобиологической ситуации. Уровень воздействия метеорологических факторов на концентрацию пыльцы растений и спор грибов необходимо проследить, так как программы мониторинга биочастиц воздуха позволят прогнозировать поведение аэроаллергенов в условиях изменения климата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пыльца растений, споры грибов, аэриобиологический мониторинг, изменение климата, температура воздуха, биологические частицы воздуха, аэроаллергены.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Осмонбаева К.Б., Чурюкина Э.В., Джамбекова Г.С., Назарова Е.В. Особенности концентраций аэроаллергенов в городах и влияние на них температуры воздуха. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(3):124–131. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-2.

Aeroallergen concentrations in urban areas and the effect of air temperature

K.B. Osmonbaeva¹, E.V. Churyukina^{2,3}, G.S. Dzhabbekova⁴, E.V. Nazarova⁵¹K. Tynystanov Issyk-Kul' State University, Karakol, Kyrgyz Republic²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation⁴International Center for Molecular Allergy, Tashkent, Republic of Uzbekistan⁵National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to examine the content of plant pollen and fungal spores in the air of Karakol city (Kyrgyz Republic) during the seasons from 2015 to 2017.

Materials and Methods: in the course of the aerobiological study, samples containing bioparticles (plant pollen and fungal spores) were collected from the air. The samples were identified to the genus or family level, or, in some cases, to the species level, and quantified by visual counting in the field of view of a microscope. A Lanzoni volumetric pollen and spore trap was placed on the roof of a building within the city borders (Karakol) at a height of 13 m above ground level, away from park areas and industrial enterprises. A total of 630 atmospheric air samples were collected from April to September in 2015–2017.

Results: the taxa *Artemisia* spp., *Poaceae*, *Chenopodiaceae*, and *Pinus* spp. exhibited the greatest abundance in the aerobiological spectrum of Karakol. Among the fungi, *Alternaria*, *Cladosporium*, and *Fusarium* were the most prevalent. The majority of fungal spores (60–76%) were

observed during the period from June to August. The absolute maximum of pollen in the air coincided with high temperature values in the area. The highest concentrations of *Artemisia* pollen were observed from mid to late July, which corresponded to an increase in the average daily air temperature over the study seasons. The highest *Artemisia* pollen content in the air (61–72%) for the study seasons was observed in Karakol at air temperatures ranging from 28.3 to 33.4°C. High temperatures contribute to the release of spores into the atmosphere. It can be observed that allergenic species of fungi are accumulated in urban environments rather than in natural areas.

Conclusion: the quantitative and qualitative profile of pollen from the dominant species of allergenic plants and fungal spores in the air environment of Karakol city was determined in order to contribute to the study of the aerobiological situation. It is important to determine the impact of meteorological factors on the concentration of plant pollen and fungal spores. This will allow for the prediction of the behavior of aeroallergens in a changing climate.

KEYWORDS: plant pollen, fungal spores, aerobiological monitoring, climate change, air temperature, biological air particles, aeroallergens.

FOR CITATION: Osmonbaeva K.B., Churyukina E.V., Dzhambekova G.S., Nazarova E.V. Aeroallergen concentrations in urban areas and the effect of air temperature. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):124–131 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-2.

ВВЕДЕНИЕ

Географическое положение и климат местности могут влиять на время и количество выброса пыльцы, а также на растительный покров и его пространственное распределение относительно жилых районов [1]. Тем не менее часто обнаруживается пыльца таксонов, не характерных для местной или региональной растительности, что свидетельствует о ее переносе на большие расстояния [2]. Поскольку фенология цветения сильно зависит от температуры, ожидается, что изменения климата повлияют на характер распределения пыльцы и ее количество, что может повлечь за собой изменения эпидемиологии респираторной аллергии [3]. Однако реальный уровень повышенного риска аллергии трудно предсказать из-за особенностей физиологии и экологии растений, обусловленных комплексным воздействием планетарных изменений окружающей среды, включая температуру воздуха, количество осадков, почву и изменение периода цветения и сезонов пыльцепродукции [4].

Следует отметить, что, говоря о сезонной аллергии, чаще всего имеют в виду аллергию к пыльце ветроопыляемых растений. Однако сезонные проявления аллергии также могут быть связаны со спорами плесневых грибов, которые в большом количестве находятся в атмосферном воздухе вместе с пыльцой. Споры грибов — одни из наиболее часто встречающихся в воздухе биологических частиц. Установлено, что они являются потенциальными аллергенами. Споры грибов, по сравнению с пыльцой, можно считать недооцененным и иногда игнорируемым источником респираторной аллергии [2].

Цель исследования: изучить особенности содержания пыльцы растений и спор грибов в воздухе г. Каракола Кыргызской Республики за сезоны 2015–2017 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе аэробиологического исследования проводился сбор материала с биочастицами — пыльцой растений и спорами грибов, содержащимися в воздухе, их идентификация, количественное определение при визуальном подсчете в поле зрения микроскопа. В исследовании применялся волнометрический пылеуловитель Lanzoni. Данный пылеуловитель приобретен по индивидуальному исследовательскому проекту «Динамика содержания пыльцы растений и спор грибов на фоне глобального потепления климата» при поддержке научной грантовой программы для исследователей из республик Центральной Азии и Афганистана Университета Центральной Азии и при менторстве профессора Н. Behling (Department of Palynology

and Climate Dynamics Albrecht-von-Haller Institute for Plant Sciences University of Göttingen). Пылеуловитель размещен на крыше здания в пределах городской черты Каракола, вдали от парковых зон и промышленных предприятий, на высоте 13 м над уровнем земли.

На протяжении 2015–2017 гг. постоянных наблюдений отобрано 630 проб атмосферного воздуха. Продолжительность отбора проб — с апреля по сентябрь. Микроскопирование проводилось с помощью световых микроскопов Carl Zeiss (Германия) и MEIJI (Япония) с 10-, 20-, 40-, 100-кратным увеличением. Микрофотографии пыльцы растений и спор грибов выполнены в лаборатории «Экология и защита растений» Научно-производственного центра исследования лесов им. П.А. Гана на микроскопе SWIFT (USA) при увеличении 15–40.

Идентификация пылевых зерен проводилась в основном до рода или семейства, в отдельных случаях — до вида. С целью их определения использовали специальные определители и атласы пыльцы, ориентационный ключ основных типов пылевых зерен. При идентификации использовали дополнительные приемы: образцы пыльцы растений из собственной коллекции (эталонные препараты), натуральные наблюдения, сравнения с препаратами из пыльцы, взятой непосредственно из пыльников. Для идентификации спор грибов использовали Атлас аллергенных спор и определитель грибов-фитопаразитов.

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Для подсчета и построения графиков использовали программу Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Город Каракол расположен в восточной части Иссык-Кульской котловины в Кыргызской Республике на высоте 1716 м над уровнем моря (среднегорье) у северного подножия хребта Тескей Ала-Тоо.

Во всех аэропалеонтологических работах высота установки пылеуловителя должна быть оговорена. В мегаполисе г. Стамбуле с населением около 18 млн человек мониторинг aeroallergенов проводился с помощью одного пылеуловителя, расположенного на западной окраине Стамбула — Бююкчекмедже. При этом исследователи отметили, что можно было бы получить более репрезентативную для Стамбула информацию о пыльце при использовании трех аппаратов, так как имелись различия в важности таксонов, способствующих образованию пыль-



Рис. 1. Пыльцеуловитель Lanzoni в центральной части г. Каракола

Fig. 1. Lanzoni volumetric pollen and spore trap in the central area of Karakol

цы, между центром города и пригородами [5]. Данное суждение позволяет предположить, что установка и работа одного пыльцеуловителя в небольшом по площади Караколе (рис. 1) с населением приблизительно 80 000 человек была достаточной.

За период наблюдения абсолютный максимум пыльцы (в процентах от всей выпавшей за сезон с апреля по октябрь пыльцы растений) наблюдался в июле, составив в 2015 г. 54,4%, в 2016 г. 41%, в 2017 г. 57,5%. Максимальный процент спор грибов был зафиксирован также в июле (в 2015 г. — 76,4%, в 2016 г. — 38%, в 2017 г. — 60%). Эти данные коррелируют с метеорологическими данными исследуемого района. Так, по данным Тянь-Шаньского высокогорного научного центра института водных проблем и гидроэнергетики Национальной академии наук Кыргызской Республики в периоды 1956–1969 гг. и 2013–2018 гг. температура воздуха сохраняла тенденцию к повышению [6]. В июле — сентябре 1971–2019 гг., по данным метеостанции «Кызыл-Суу» (на высоте 2550 м над уровнем моря), были отмечены положительные тренды температуры воздуха. В частности, в 2015 г. в июле наблюдался продолжительный (более 2 нед.) высокий температурный фон. Таким образом, абсолютный максимум пыльцы в воздухе совпадает с высокими значениями температуры в районе исследования (рис. 2).

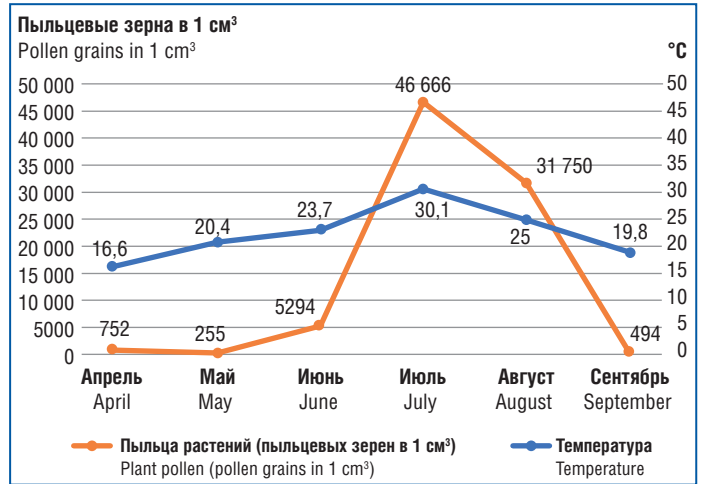


Рис. 2. Содержание пыльцы растений и температура воздуха в г. Караколе в 2015 г.

Fig. 2. Plant pollen content and air temperature in Karakol in 2015

По сведениям Центра по гидрометеорологии г. Каракола Агентства по гидрометеорологии при МЧС Кыргызстана, самые высокие температуры в июле 2015 г. были в пределах 30,5–34,8 °C. В 2017 г. отмечался наибольший по продолжительности период (105 дней) с положительными температурами воздуха, обусловленный положительным трендом температуры воздуха в сентябре [6]. Зафиксировано также достижение самых высоких температур (28,9–31,4 °C) в сентябре 2017 г., что для этого месяца в Иссык-Кульской котловине нетипично.

Показано, что в воздухе Каракола находилась пыльца 38 таксонов растений: 21 таксон древесно-кустарниковых растений, 17 таксонов трав, 5 таксонов из класса хвойных. Доминантным был пыльцевой спектр из 7 таксонов растений: полынь (*Artemisia* spp.), маревые (*Chenopodiaceae*), злаковые (*Poaceae*), коноплевые (*Cannabiaceae*), астровые (*Asteraceae*), сосна (*Pinus* spp.), кипарисовые (*Cupressaceae*), ель (*Picea* spp.). Из этого спектра сосна, полынь, маревые и злаковые превосходили все остальные таксоны (рис. 3А–D).

Пыльца сосновых преобладала по количеству над пыльцой ели. Это связано с биологическими особенностями пыльцы этих растений. Морфология пыльцевых зерен и обильная продукция сосны наиболее благоприятствуют ее рассеиванию и дальней транспортировке по воздуху. Так, в исследовании V.L. Lappe et al. [1] были обнаружены признаки ассоциации между пыльцой сосны и количеством больных астмой, что подтверждают другие работы, ставящие под сомнение исторически сложившееся представление о неаллергенности сосновых пород.

В Караколе в 2015 г. пыльца трав составила 97,5% от всей массы пыльцы растений за сезон (см. таблицу). Из всей зарегистрированной пыльцы растений 66,8% принадлежало пыльце полыни. Сильное увеличение концентрации пыльцы *Artemisia* наблюдалось с середины по конец июля, что соответствовало повышению среднесуточной температуры воздуха за сезоны исследования. Самые высокие концентрации пыльцы полыни отмечены в 2015 г. при температуре в 30,1°C (61% всей пыльцы полыни за сезон), в 2016 г. при температурах до 33,4 °C (72% всей пыльцы полыни за сезон), в 2017 г. при температуре 28,3 °C (67% всей пыльцы полыни за сезон).

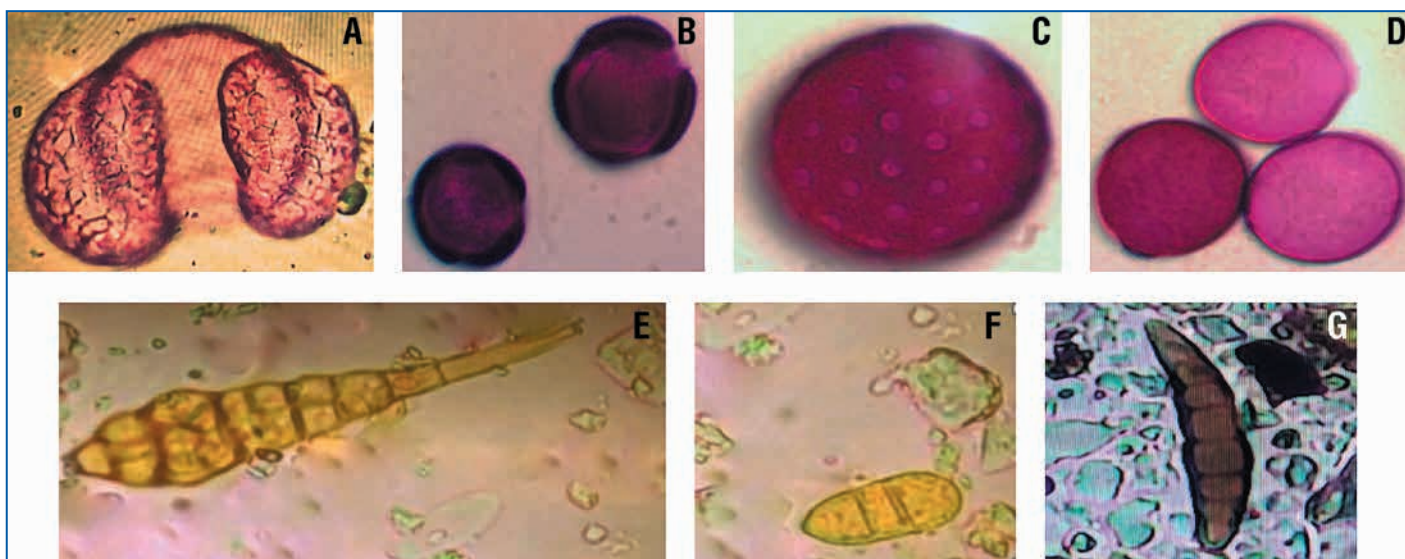


Рис. 3. Пыльца растений и споры грибов, содержащиеся в воздухе г. Каракола.

A — *Pinus* spp.; B — *Artemisia* spp.; C — *Chenopodiaceae*; D — *Poaceae*; E — *Alternaria*; F — *Cladosporium*; G — *Fusarium*

Fig. 3. Plant pollen and fungal spores contained in the air of Karakol.

A — *Pinus* spp.; B — *Artemisia* spp.; C — *Chenopodiaceae*; D — *Poaceae*; E — *Alternaria*; F — *Cladosporium*; G — *Fusarium*

Таксономическое разнообразие пыльцы растений (пыльца сорных трав с преобладанием пыльцы *Poaceae* и *Artemisia*) и спор грибов (с распространенными во всем мире аллергенами — *Alternaria* и *Cladosporium*) с максимальной концентрацией в летне-осенний период, полагаем, уже является одной из причин роста заболеваемости поллинозом в Караколе. Когда в воздухе максимальные концентрации спор грибов совпадают с появлением пыльцы *Poaceae* и *Artemisia* (которые являются наиболее распространенной причиной пыльцевой аллергии), совместное присутствие этих аэроаллергенов повышает риск возникновения заболевания [7, 8].

В рейтинге по частоте встречаемости спор грибов в воздухе Каракола выделяются 3 таксона — *Alternaria*, *Cladosporium* и *Fusarium* (рис. 3E–G), при этом концентрация спор грибов *Cladosporium* намного превышает концентрацию других таксонов. Ряд исследователей приуменьшают значения других таксонов спор в воздухе как возможной причины респираторной аллергии.

Установлено, что 60–76% спор грибов выпало в июне — августе. В данном исследовании показано преобладание спор грибов *Cladosporium* и *Alternaria* (рис. 4). Значительные показатели температуры воздуха способствовали выбросу спор в атмосферу. В отдельных исследованиях отмечается также, что максимум спор *Cladosporium* приходится на июнь — август [8]. В сухие, ветреные дни количество спор *Alternaria* на открытом воздухе, как правило, наиболее большое и обычно составляет от 500 до 1000 спор на 1 м³. Пиковые уровни спор обычно наблюдаются в конце лета — осенью, несмотря на то что они находятся в воздухе круглый год [9]. Наиболее подходящим условием погоды для *Cladosporium* и *Alternaria* является жаркое, сухое лето с высокой температурой воздуха и минимальным количеством осадков [10, 11].

Согласно наблюдениям для южного региона Российской Федерации характерно круглогодичное присутствие аллергенов плесневых грибов с пиками спороношения в июле — сентябре [11]. Отмечается, что существует взаимосвязь между развитием ряда плесневых грибов

Таблица. Содержание в воздухе г. Каракола пыльцы растений и спор грибов, пыльцы деревьев и трав, пыльцы лиственных и хвойных деревьев за период наблюдения
Table. Content of plant pollen and fungi spores during the observation period in the air of Karakol

Пыльца / споры Pollen / Spores	Год / Years		
	2015	2016	2017
Пыльца / Pollen ^a	45,6	48,1	35,3
Споры / Spores ^a	54,4	51,9	64,7
Пыльца деревьев / Tree pollen ^b	2,5	27	30,3
Пыльца трав / Grass pollen ^b	97,5	73	69
Пыльца лиственных деревьев Deciduous tree pollen ^c	35	25	32
Пыльца хвойных деревьев Coniferous tree pollen ^c	65	75	68

Примечание. а — % от всей массы биочастиц за сезон;

б — % от всей массы пыльцы растений за сезон; с — % от всей массы пыльцы деревьев за сезон.

Note. a, % of total bioparticle mass per season; b, % of total plant pollen mass per season; c, % of total tree pollen mass per season.

(*Alternaria alternata*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium oxysporum* и *Epicoccum purpurascens*) и прогнозируемым изменением климатических условий, при этом продемонстрировано, что при повышении температуры рост грибов увеличивается, а спорообразование снижается [12].

Август — месяц таксономического многообразия спор грибов в Караколе, уменьшение которого происходит в 1–2-й декадах сентября. Во всех декадах августа определяются споры *Cladosporium*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Ustilago*, *Aureobasidium*, *Botrytis*, *Serpula*, *Pyrenophora*, *Helminthosporium*, а также небольшие количества *Epicoccum*, *Tilletia*, *Puccinia*, *Torula*, *Drechslera*, *Stemphilium*,

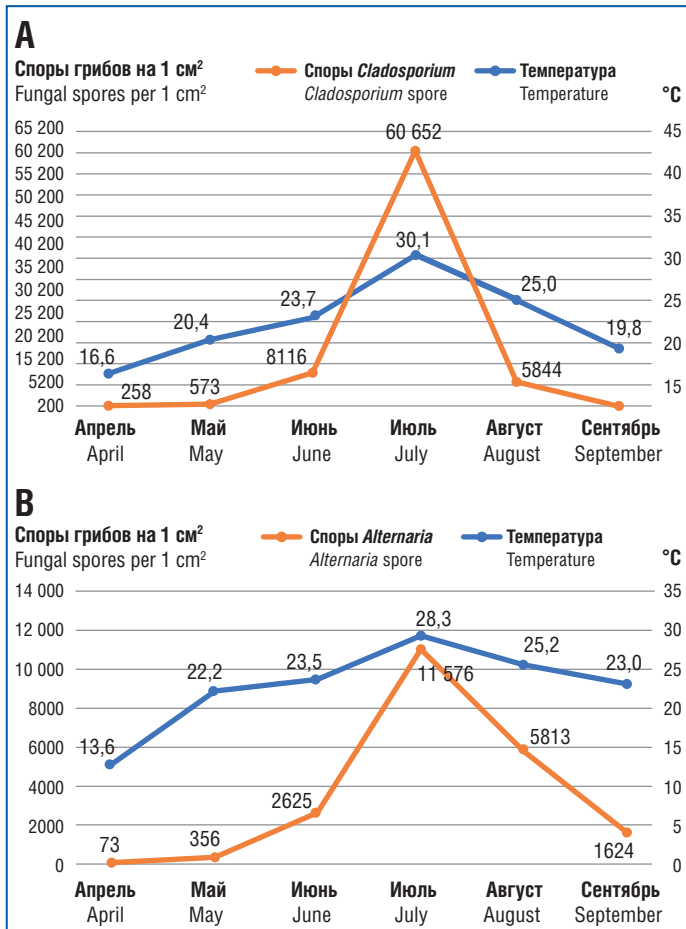


Рис. 4. Содержание спор грибов и температура воздуха в г. Караколе.

А — *Cladosporium* в 2015 г.; В — *Alternaria* в 2017 г.

Fig. 4. Fungal spore content and air temperature in Karakol.

А — *Cladosporium* in 2015; В — *Alternaria* in 2017

Curvularia, *Polythrincium*, *Phytophthora* и *Pyricularia*. Уже в 3-й декаде сентября не фиксировались споры многих таксонов. Увеличение продолжительности пыльцевого сезона и расширение сельскохозяйственных территорий определяют спорово-пыльцевой спектр в воздухе города. Поэтому в таком воздухе увеличивается количество пыльцы *Poaceae* и содержится большое таксономическое разнообразие спор грибов. Пыльцевой спектр местности в экологическом контексте зависит от естественной растительности, землепользования, декоративной флоры в зеленых городских зонах и рудеральной городской флоры [5].

Результаты изучения специфических IgE-антител еще в 1990-е годы в Кыргызской Республике показывали, что пыльца *Artemisia* лидирует как этиологический фактор поллиноза в городах Бишкеке и Нарыне. На 2-м месте находилась пыльца *Poaceae*, причем наивысшие значения аллергенспецифических IgE-антител к пыльце *Poaceae* и *Chenopodiaceae* были отмечены в Караколе [13]. Если исходить из постулатов Thommen, растения должны широко культивироваться, а значит, наиболее часто поллиноз будут вызывать злаковые, сорные и луговые растения [14].

В исследовании, проведенном в Кракове (Польша), отмечалось, что более 80% пациентов, страдающих аллергическим ринитом (АР), чувствительны к пыльце *Poaceae* [15]. Пыльца *Poaceae* является самым сильным

аллергеном в Центральной и Восточной Европе [16]. В наблюдениях в Пекине отмечается, что количество амбулаторных посещений больных АР сильно коррелирует с сезонной концентрацией пыльцы в воздухе и зависит от метеорологических условий. Наивысшие точки соответствуют температурам 12 °C и выше 22 °C. И наоборот, число амбулаторных посещений по поводу АР уменьшалось с увеличением влажности воздуха [17]. Следовательно, изменение метеорологических условий является одним из факторов, из-за которого пыльца становится основным аллергеном, вызывающим развитие АР [18].

В польском Щецине в исследованиях 2006–2008 гг. с использованием пыльцеуловителя Lanzoni VPPS и автоматической метеорологической станции Vaisala были обнаружены статистически значимые корреляции между количеством пыльцы и загрязнением воздуха, а также метеорологическими параметрами, и наиболее сильная корреляция наблюдалась со средней температурой воздуха. При повышении температуры или при умеренных температурах увеличивалось количество пыльцы таксонов *Chenopodiaceae*, *Artemisia* и *Urtica* [19].

В исследовании в Шэньяне (КНР) с использованием пыльцеуловителя Durham было показано, что основными источниками аллергенов, обусловившими увеличение числа больных АР с августа по сентябрь, были *Compositae* и *Moraceae*. *Artemisia* (*Compositae*) и *Poaceae* являлись основными аллергенами [18]. В Пекине обнаружено, что пациенты с АР, вызванным пыльцой, составили 61,18% от всех пациентов с АР. Среди них чувствительные к пыльце *Artemisia* составили 48,54% [17]. Обширность территории и большая численность населения некоторых стран также меняют характеристики аллергенов у пациентов с АР в разных регионах и среди разных возрастных категорий. По этой причине для профилактики и лечения АР большое значение имеет понимание особенностей распространения аллергенов и связанных с ними факторов риска в каждом регионе [19].

Исследования в Кыргызской Республике свидетельствуют о широкой распространенности сенсибилизации у жителей Бишкека к пыльцевым аллергенам. Аллергия на пыльцу растений у жителей Бишкека является доминирующей и выявлена у 64% обследованных пациентов [20]. Но подобных данных о сенсибилизации к спорам грибов пока в республике нет. Отмечен максимальный рост общей заболеваемости АР с увеличением на 122–126% в период с 2017 по 2019 г. В это же время больные АР, проживающие в городах, составили 57,1%, а в сельской местности — 42,9% [21].

Споры грибов — постоянно присутствующий компонент воздуха, их концентрация и состав колеблются в зависимости от сложного взаимодействия биологических и экологических факторов, это: географическое положение, загрязнение воздуха, погодные условия, деятельность человека и местные источники растительности. Споры одних и тех же таксонов всегда обнаруживаются независимо от метода мониторинга. Это может быть связано со способностью этих родов продуцировать огромное количество спор и с доминированием спор *Cladosporium*, *Alternaria* и *Ustilago* в местной и региональной микофлоре [2]. Даже при отборе проб с самолета на большой высоте преобладающими (87%) видами спор были споры *Cladosporium* и *Alternaria* [15]. В некоторых странах *Cladosporium* spp. ежегодно имел наибольшую частоту

встречаемости (около 90%). Другие таксоны, *Alternaria*, *Botrytis*, *Epicoccum*, *Ganoderma* spp. и *Drechslera*, встречались регулярно с высокой концентрацией (с частотой более 50%) [7]. Установлено, что в городской среде по сравнению с природными территориями наблюдается накопление аллергенных видов грибов. Например, в центральной части Москвы содержание потенциально аллергенных грибов в приземных слоях воздуха в летний период достигает 50% от всех выделенных [22]. Исследования показывают, что изменение температуры может повлиять на колонизацию и рост грибов непосредственно через физиологию отдельных организмов или косвенно, через физиологические эффекты в отношении растений в роли хозяев или субстратов [23].

Страны Центральной Азии (Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан и Узбекистан) уже ощущают последствия изменения климата. При таких обстоятельствах возможны изменения в распространении заболеваний, в том числе аллергических. А поскольку изменения в температуре воздуха и количестве осадков могут сказаться на стадиях вегетации растений, идут изменения в землепользовании, растет количество населения региона в купе с повсеместным загрязнением всех природных сред — все эти факторы могут усугубить положение, когда некоторые виды заболеваний будут распространяться быстрее, тем самым увеличивая риски для здоровья людей. С учетом этого возникают вопросы, касающиеся безопасности сред, ранее считавшихся безвредными, и возросшей вероятности того, что аэроаллергены действительно могут быть обнаружены в более разнообразных средах [2].

В настоящее время в Центральной Азии, в Республике Узбекистан, пыльцеуловители Lanzoni установлены Международным центром молекулярной аллергологии в Ташкенте, Джизакской, Бухарской, Навоийской и Хорезмской областях, т. е. в различных природно-климатических регионах. Данные, полученные после полного запуска пыльцеуловителей, будут размещаться на специальном портале Европейского общества мониторинга пыльцы (сайт www.polleninfo.org). В условиях Ташкента деревья и травы начинают пылить с 3-й декады февраля. В первую очередь наблюдается начало пыления интродуцируемых растений. У деревьев и трав, относящихся к местной флоре, этот процесс наблюдается несколько позже [24]. Микроскопические исследования образцов за весенний период в Ташкенте показали обилие пыльцы деревьев и спор грибов (рис. 5).

Изменение климата — постоянный процесс, влияющий на эпидемиологию аллергических заболеваний, поскольку его воздействие на пыльцу растений может иметь важные последствия для здоровья человека. Научные исследования аэроаллергенов и аллергических заболеваний — это одна из мер адаптации к последствиям изменения климата. Изменение климата связано с увеличением продолжительности пылевых сезонов, увеличением производства пыльцы, изменением типов пыльцы в конкретном месте и увеличением аллергенности пыльцы. Поскольку пыльца может негативно влиять на показатели здоровья, любое увеличение ее количества, связанное с изменением климата, загрязнением окружающей среды, изменениями в землепользовании, может привести к увеличению бремени аллергических заболеваний. При резком росте распространенности АР

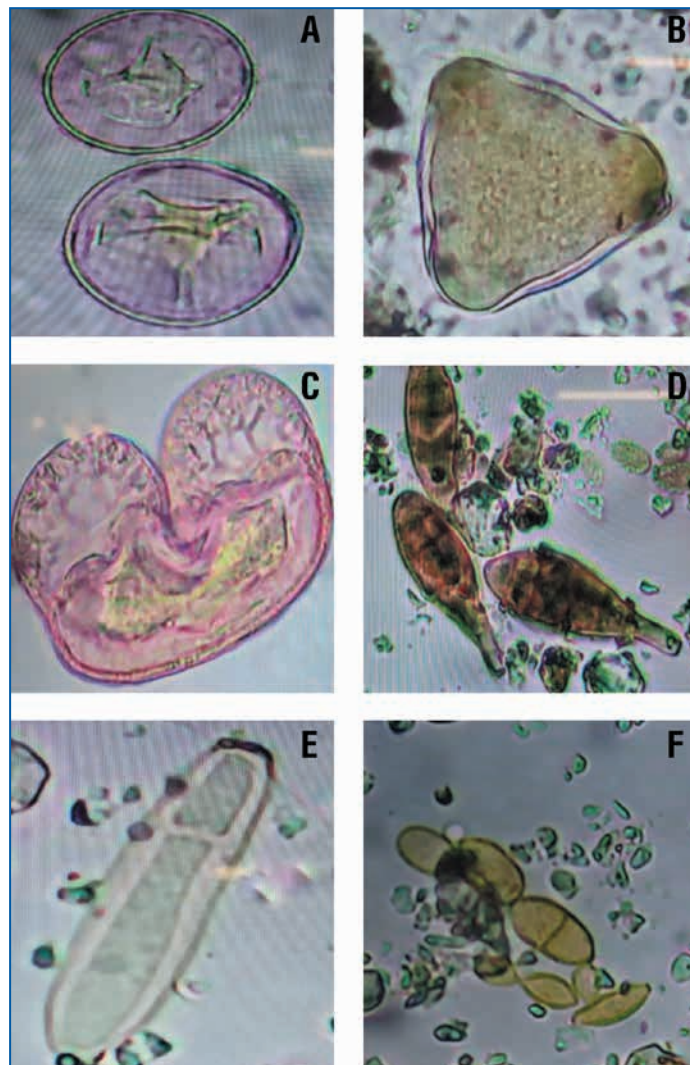


Рис. 5. Пыльца растений и споры грибов в воздухе г. Ташкента.

A — Cupressaceae; B — *Platanus* spp.; C — *Pinus* spp.; D — *Alternaria*;
E — *Helminthosporium*; F — *Cladosporium*

Fig. 5. Plant pollen and fungal spores in the air of Tashkent.

A — Cupressaceae; B — *Platanus* spp.; C — *Pinus* spp.; D — *Alternaria*;
E — *Helminthosporium*; F — *Cladosporium*

в Караколе [21] особенно чувствительными оказываются дети. Распространенность респираторных заболеваний растет как среди детей, так и среди взрослых и подростков. К сожалению, в сезон обострения аллергии на пыльцу растений не все пациенты могут обращаться к аллергологам, так как в Кыргызской Республике (особенно в регионах) их остро не хватает. В таких случаях пациенты попадают к семейным врачам или терапевтам, педиатрам, и поэтому не могут получить квалифицированную аллергологическую помощь. Половина больных АР вообще не обращаются к врачу, другие обращаются, когда симптомы становятся невыносимыми. Очень часто бывает так, что аллергию на пыльцу, особенно у детей, принимают за острые респираторные заболевания. Несмотря на относительно хорошо развитую систему мониторинга в некоторых частях мира (страны Европы, США и Россия), в большинстве регионов мира подобная система вообще отсутствует. Национальной программы мониторинга аэробиочастиц в Кыргызской Республике нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пыльца ведущих аэроаллергенов — полыни, злаков, маревых — содержится в воздухе г. Каракола в значительных количествах и продолжительно (до 150 дней). Качественный и количественный состав пыльцы в воздухе разных лет практически идентичен, но имеются отличия в преобладании и наличии определенных таксонов. При анализе видового состава пыльцы деревьев в Караколе преобладала пыльца хвойных (голосеменных). В воздухе из 24 таксонов грибов в значительных количествах обнаруживались главные аллергены — тандем спор *Alternaria* и *Cladosporium*. Результаты экспериментальных исследований пыльцы растений и спор грибов имеют важные последствия для общественного здравоохранения. Постоянные аэропалеонтологические исследования необходимы для разработки системы оповещения населения и медицинских учреждений о концентрации пыльцы и спор — «пыльцевом дожде» — для оценки аллергенной обстановки, что позволит людям, страдающим аллергией, избежать или снизить тяжесть течения болезни. Подобные знания необходимы для установления этиологии, правильного подбора диагностических и лечебных аллергенов, оптимальных сроков проведения специфической диагностики и лечения, осуществления профилактики поллиноза. Многие болезни могут быть предотвращены путем сосредоточения внимания на экологических факторах риска.

Литература / References

- Lappe B.L., Ebel S., D'Souza R.R. et al. Pollen and asthma morbidity in Atlanta: A 26-year time-series study. *Environment International*. 2023;177:107998. DOI: 10.1016/j.envint.2023.107998.
- Damialis A., Kaimakamis E., Konoglou M. et al. Estimating the abundance of airborne pollen and fungal spores at variable elevations using an aircraft: how high can they fly? *Sci Rep*. 2017;7:44535. DOI: 10.1038/srep44535.
- Damialis A., Halley J.M., Gioulekas D., Vokou D. Long-term trends in atmospheric pollen levels in the city of Thessaloniki, Greece. *Atmospheric Environment*. 2007;41(33):7011–7021. DOI: 10.1016/j.atmosenv.2007.05.009.
- Oh J.W. Pollen Allergy in a Changing Planetary Environment. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(2):168–181. DOI: 10.4168/aaair.2022.14.2.168.
- Zemmer F., Dahl A., Galan C. The duration and severity of the allergenic pollen season in Istanbul, and the role of meteorological factors. *Aerobiologia*. 2022;38:195–215. DOI: 10.1007/s10453-022-09742-x.
- Чонтоев Д.Т., Маматканов Д.М., Усупаев Ш.Э. и др. Водные и гидроэнергетические ресурсы Кыргызстана в условиях изменения климата. Б.; 2022.
- Chontoev D.T., Mamatkanov D.M., Usupaev Sh.E. and others. Water and hydropower resources of Kyrgyzstan in conditions of climate change. B.; 2022 (in Russ.).
- Kasprzyk I., Rzepowska B., Wasylów M. Fungal spores in the atmosphere of Rzeszów (South-East Poland). *Ann Agric Environ Med*. 2004;11(2):285–289.
- Levetin E., Horner W.E., Scott J.A.; Environmental Allergens Workgroup. Taxonomy of Allergenic Fungi. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(3):375–385.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.012.
- Getter T. Effects of global-warming and climate-changes on atmospheric fungi spores distribution. *Commun Fac Sci Univ Ank Series C*. 2018;27(2):263–272. DOI: 10.1501/commuc_0000000223.
- Peternel R., Culig J., Hrga I. Atmospheric concentrations of *Cladosporium* spp. and *Alternaria* spp. spores in Zagreb (Croatia) and effects of some meteorological factors. *Ann Agric Environ Med*. 2004;11(2):303–307. PMID: 15627341.
- Уханова О.П., Богомолова Е.В., Будников П.В. и др. Микологические факторы риска развития респираторных аллергозов тяжелого течения у населения, проживающего на юге России. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(2):65–74. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-65-74.
- Ukhanova O.P., Bogomolova E.V., Budnikov P.V. et al. Mycotic risk factors for the development of severe respiratory allergosis in the population of southern Russia. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):65–74 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-65-74.
- Damialis A., Mohammad A.B., Halley J.M., Gange A.C. Fungi in a changing world: growth rates will be elevated, but spore production may decrease in future climates. *Int J Biometeorol*. 2015;59(9):1157–1167. DOI: 10.1007/s00484-014-0927-0.
- Кобзарь В.Н. Изменчивость пыльцы и спектр аэроаллергенов в условиях экологического дисбаланса Кыргызской Республики: автореф. дис ... д-ра биол. наук. Алма-Ата; 1996.
- Kobzar' V.N. Pollen variability and the spectrum of aeroallergens in conditions of ecological imbalance in the Kyrgyz Republic: thesis. Alma-Ata; 1996 (in Russ.).
- Пухлик Б.М. Поллиноз. Винница; 2017.
- Pukhlik B.M. Hay fever. Vinnitsa; 2017 (in Russ.).
- Myszkowska D., Stepalska D., Obtulowicz K. et al. The relationship between airborne pollen and fungal spore concentration and seasonal pollen allergy symptoms in Cracow in 1997–1999. *Aerobiologia*. 2002;18:153–161. DOI: 10.1023/A:1020603717191.
- Myszkowska D., Majewska R. Pollen grains as allergenic environmental factors—new approach to the forecasting of the pollen concentration during the season. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(4):681–688. DOI: 10.5604/12321966.1129914.
- An Y., Ouyang Y., Zhang L. Impact of airborne pollen concentration and meteorological factors on the number of outpatients with allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2023;16(4):100762. DOI: 10.1016/j.waojou.2023.100762.
- Jiang F., Yan A. Correlation of Pollen Concentration and Meteorological Factors with Medical Condition of Allergic Rhinitis in Shenyang Area. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:4619693. DOI: 10.1155/2022/4619693.
- Puc M., Bosiacka B. Effects of Meteorological Factors and Air Pollution on Urban Pollen Concentrations. *Polish J of Environ Stud*. 2011;20(3):611–618.
- Чалданбаева А.К., Богданова В.В. Иммунологические особенности пыльцевой и клещевой сенсibilизации у жителей Бишкека. *Бюллетень науки и практики*. 2020;6(6):84–91. DOI: 10.33619/2414-2948/55/12.
- Chaldanbayeva A.K., Bogdanova V.V. Immunological characteristics of pollen and tick-borne sensitization in bishkek population. *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(6):84–91 (in Russ.). DOI: 10.33619/2414-2948/55/12.
- Омушева С.Э. Аллергические риниты у детей (течение, диагностика, оптимизация схем лечения): автореф. дис ... канд. мед. наук. Бишкек; 2020.
- Omusheva S.E. Allergic rhinitis in children (course, diagnosis, optimization of treatment regimens): thesis. Bishkek; 2020 (in Russ.).
- Царев С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики. *Астма и аллергия*. 2015;3:3–6.
- Tsarev S.V. Allergy to mushrooms: features of clinical manifestations and diagnosis. *Astma i allergiya*. 2015;3:3–6 (in Russ.).
- Sindt K., Bezancenot J.P., Thibaudon M. Airborne *Cladosporium* fungal spores and climate change in France. *Aerobiologia*. 2016;32(1):53. DOI: 10.1007/s10453-016-9422-x.
- Рахимова Н. О некоторых аллергенных растениях города Ташкента (Узбекистан). В кн.: сб. межд. конференции «Акад. Л.С. Бергу — 145 лет». Бендеры: Eco-TIRAS. 2021:206–209.
- Rakhimova N. About some allergenic plants in the city of Tashkent (Uzbekistan). In: collection of the international conference "Acad. L.S. Berg is 145 years old." Bendery: Eco-TIRAS. 2021:206–209 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Осмонбаева Кымбаткуль Бейшеновна — к.б.н., доцент кафедры туризма и охраны окружающей среды Иссык-

Кульского государственного университета им. К. Тыныстанова; 722200, Кыргызская Республика, г. Каракол, ул. Абдрахманова, д. 103; ORCID iD 0000-0001-9606-9392.

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Джамбекова Гульнара Сулеймановна — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Международного центра молекулярной аллергологии; 100069, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Университетская, д. 7.

Назарова Евгения Валерьевна — к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, зам. главного врача ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24; ORCID iD 0000-0003-0380-6205.

Контактная информация: Осмонбаева Кымбаткуль Бейшеневна, e-mail: kymbat.950307@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.01.2024.

Поступила после рецензирования 21.02.2024.

Принята в печать 20.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Kymbatkul' B. Osmonbaeva — C. Sc. (Biol.), associate professor of the Department of Tourism and Environmental Protection, K. Tynystanov Issyk-Kul' State University; 103, Abdrakhmanov str., Karakol, 722200, Kyrgyz Republic; ORCID iD 0000-0001-9606-9392.

Ella V. Churyukina — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Division of Allergic and Autoimmune Diseases, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; associate professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Gul'nara S. Dzhambekova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific Work, International Center for Molecular Allergy; 7, Universitetskaya str., Tashkent, 100069, Republic of Uzbekistan.

Evgeniya V. Nazarova — C. Sc. (Med.), Deputy Director, National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0380-6205.

Contact information: Kymbatkul' B. Osmonbaeva, e-mail: kymbat.950307@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 29.01.2024.

Revised 21.02.2024.

Accepted 20.03.2024.

17.09
2024
Москва



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ВЕРХНИЕ И НИЖНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ – ЕДИНАЯ СТРУКТУРА, ЕДИНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ»

Москва, Ленинградский просп., 37, корп. 9, бизнес-отель «Аэростар»

Регистрация и просмотр мероприятия:

WWW.PULMONOLOGYS.RU

X Межведомственная научно-практическая конференция **«Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»**



16-17 мая 2024 г.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-3

Эффективность и безопасность терапии мометазона фууроатом в сравнении с цетиризином у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики

Э.В. Чурюкина^{1,2}, И.В. Гамова³¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация²ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация³ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: на 2-й ступени фармакотерапии аллергического ринита (АР) возможно применение как H₁-гистаминовых блокаторов, так и интраназальных глюкокортикостероидов.

Цель исследования: оценить в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность лечения АР назальным спреем мометазона фууроата по сравнению с цетиризином у пациентов, нуждающихся в терапии 2-й ступени.

Материал и методы: в наблюдательное открытое сравнительное неинтервенционное двухцентровое исследование включено 160 пациентов 18–67 лет с АР с сенсibilизацией к пыльце, нуждающихся в терапии 2-й ступени. Пациенты распределены в 2 группы по 80 человек: основную группу (ОГ), получавшую безрецептурный препарат мометазона фууроат 200 мкг/сут, и группу сравнения (ГС), принимавшую препарат цетиризин 10 мг/сут внутрь в течение 1 мес. ± 2 дня. Пациенты трижды посетили врача. Каждый визит (V) включал врачебный осмотр, переднюю риноскопию, самооценку состояния по ВАШ. Опросник RQLQ заполняли как пациент, так и врач.

Результаты исследования: эффективность лечения оказалась: отличной (0–1 балл по ВАШ) у 52 (65%) пациентов в ГС и у 76 (95%) — в ОГ (p<0,05); хорошей (2–5 баллов по ВАШ) у 12 (15,0%) и у 4 (5,0%) соответственно (p<0,05); удовлетворительной (>5 баллов по ВАШ) у 16 (20,0%) пациентов ГС, в ОГ таких пациентов не оказалось. Статистически значимо (p<0,001) различались показатели снижения баллов по RQLQ ($\Delta=V3-V1$) среди пациентов, достигших улучшения качества жизни на 28-е сутки лечения в ГС (-80,3±19,3) и ОГ (-113,3±34,7). Монотерапия АР назальным спреем мометазона фууроата (200 мкг/сут) на протяжении 4 нед. оказалась более эффективной по сравнению с лечением цетиризином (10 мг/сут), сопровождалась более значимым улучшением качества жизни и лучшей переносимостью лечения за счет меньшего количества нежелательных явлений.

Заключение: препарат мометазона фууроат (назальный спрей) может быть рекомендован в качестве монотерапии у взрослых пациентов с АР легкого и среднетяжелого течения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сезонный аллергический ринит, мометазона фууроат, цетиризин, интраназальные глюкокортикостероиды, пероральные антигистаминные препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чурюкина Э.В., Гамова И.В. Эффективность и безопасность терапии мометазона фууроатом в сравнении с цетиризином у взрослых пациентов с сезонным аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):132–142. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-3.

Efficacy and safety of mometasone furoate therapy versus cetirizine in adults with seasonal allergic rhinitis in a real-world clinical setting

E.V. Churyukina^{1,2}, I.V. Gamova³¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation³V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Background: both H₁-histamine blockers and intranasal corticosteroids are recommended as step 2 pharmacotherapy for allergic rhinitis (AR).

Aim: to compare cetirizine and mometasone furoate (nasal spray) for AR treatment in patients requiring step 2 therapy in real-world clinical practice.

Patients and Methods: this study enrolled 160 patients aged 18–75 years suffering from AR with pollen sensitization and requiring step 2 of therapy. The study was observational, open-label, comparative, and non-interventional. The patients were divided into two groups: main group (MG; n=80) who received over-the-counter medicine mometasone furoate (nasal spray) 200 µg/day regimen and comparison group (CG; n=80) who received cetirizine 10 mg/day orally for 1 month±2 days. Patients had three office visits. Each visit included a physical examination, anterior rhinoscopy, and self-assessment using the visual analog scale (VAS). Both patients and physicians completed the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ).

Results: treatment efficacy was excellent (0-1 VAS score) in 52 (65%) patients in the CG and in 76 patients in the MG (95%, p<0.05). Treatment efficacy was good (2-5 VAS scores) in 12 (15%) patients in the CG and in 4 (5%) patients in the MG. The study found that 5% of patients in the CG

reported satisfactory results compared to 0% in the MG. Additionally, a significant difference ($p < 0.001$) in the reduction of the RQLQ score was reported among patients who experienced an improvement in quality of life by day 14 of treatment in the CG (-80.3 ± 19.3) and MG (-113.3 ± 34.7). The effectiveness of mometasone furoate (200 $\mu\text{g}/\text{day}$) as a monotherapy for 4 weeks was found to be superior to cetirizine treatment (10 mg/day). Additionally, it was associated with a greater improvement in quality of life and better treatment tolerability due to fewer adverse events.

Conclusions: mometasone furoate (nasal spray) can be recommended as a monotherapy for adults with mild to moderate AR.

KEYWORDS: seasonal allergic rhinitis, mometasone furoate, cetirizine, intranasal corticosteroids, oral antihistamines.

FOR CITATION: Churyukina E.V., Gamova I.V. Efficacy and safety of mometasone furoate therapy versus cetirizine in adults with seasonal allergic rhinitis in a real-world clinical setting. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):132–142 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-3.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) — воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, опосредованное воздействием IgE, вызванное контактом с сенсибилизирующим аллергеном и проявляющееся как минимум двумя симптомами из следующих: чиханье, зуд, ринорея, заложенность носа¹ [1–3]. АР — наиболее часто встречающееся иммунозависимое заболевание человека с распространенностью до 50% в некоторых странах [4]. Несмотря на то, что его значимость недооценивается, это заболевание представляет собой глобальную проблему для здравоохранения, обусловленную распространенностью [2, 5], негативным влиянием на качество жизни и социальную активность пациентов [2, 6], успеваемость в школе и производительность труда [7, 8]. Кроме того, АР связан с бронхиальной астмой и патологией ЛОР-органов [9, 10]. Все перечисленные факторы определяют значительное социально-экономическое бремя этого заболевания [9, 11, 12].

Экспертами консенсуса ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), международными и национальными консенсусными документами рекомендуется достижение полного контроля симптомов АР в качестве основной цели его лечения [4, 13]. К основным принципам лечения АР относят: элиминационные мероприятия, медикаментозную терапию, аллерген-специфическую иммунотерапию¹.

Для фармакотерапии АР применяют препараты следующих классов (согласно точкам приложения): обратные агонисты H_1 -гистаминовых рецепторов (антигистаминные препараты, АГП), интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), а также стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны). Выбор того или иного метода фармакотерапии определяется выраженностью симптомов заболевания, эффективностью воздействия лекарственного препарата на отдельные симптомы и течение заболевания в целом¹.

Лечение АР основано на ступенчатом принципе, что означает увеличение объема терапии в зависимости от появления симптомов и тяжести заболевания. Согласно ступенчатому подходу, на 1-й ступени можно выбрать препарат одной из групп: АГП II поколения (системные или топические), АЛР либо кромоны; на 2-й ступени применяют препараты тех же групп либо инГКС (что предпочтительно); на 3-й ступени, часто соответствующей среднетяжелой и тяжелой формам АР (≥ 5 по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), в зависимости от степени выраженности назальных и глазных симптомов рекомендуется комбинация инГКС с препаратом одной или более вышеуказанных групп лекарственных средств¹. Как правило, на данном этапе терапии достигают контроля симптомов. Если контроль не достигнут, переходят на 4-ю ступень: рас-

сматривают генно-инженерную биологическую терапию, хирургическое лечение либо пересматривают диагноз¹.

Таким образом, на 2-й ступени фармакотерапии врач сталкивается с ситуацией выбора группы препаратов для лечения пациента и, как правило, выбирает между АГП II поколения и инГКС. Регулярные систематические обзоры международных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) описывают высокую безопасность и эффективность препаратов обеих групп в отношении общих назальных и глазных симптомов [14–16].

Высокая эффективность и безопасность цетиризина доказана при сезонном и круглогодичном АР у детей, подростков и взрослых [17–20]. Многолетний положительный опыт широкого клинического применения этого препарата до сих пор позволяет ему выступать в качестве эталона при разработке новых фармакотерапевтических препаратов для лечения АР и конкурировать с ними в эффективности и безопасности [21, 22]. Несмотря на быстрое и эффективное облегчение симптомов ринита, ряд пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях цетиризина, сообщали о развитии нежелательных явлений (НЯ). Регистрируемыми событиями, статистически не различимыми среди участников основной группы и контрольной группы (получающей плацебо), являлись дозозависимая сонливость и головная боль [23]. Кратковременность и слабая выраженность НЯ при применении неседативных АГП у пациентов с АР не сопоставимы с преимуществами быстрого устранения симптомов: зуда в полости носа, чиханья, ринореи и заложенности носа. Монотерапия цетиризином достаточна при легком и среднетяжелом течении заболевания, а также при отсутствии выраженного нарушения носового дыхания¹.

Интраназальные глюкокортикостероиды ингибируют как раннюю, так и позднюю фазу аллергической реакции, редуцируя эозинофильное воспаление и влияя на все клинические проявления, включая заложенность носа. Вместе с тем они не абсорбируются в системный кровоток и не вызывают системных НЯ [24]. ИнГКС превосходят АГП системного действия, эффективно уменьшая выраженность всех симптомов за счет противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия. Обоснованием использования топических глюкокортикостероидов в лечении АР служит возможность достижения адекватных концентраций препарата на рецепторных участках слизистой оболочки носа. Это быстро приводит к контролю симптомов и снижает риск системных НЯ. Первый крупный мета-анализ международных клинических исследований, опубликованный в 2008 г., представил доказательств (уровень IA) эффективности инГКС при лечении АР по сравнению с плацебо [25]. Доказана также высокая профилактическая эффективность инГКС при поллинозе [26].

¹ Клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/261_1?ysclid=lu5vnmfcdp107856427 (дата обращения: 18.12.2023).

Доступные в настоящее время инГКС отличаются по своим фармакологическим характеристикам, определяющим их свойства [24, 27]. При сравнении эффективности инГКС используют терапевтический индекс (ТИХ) — соотношение суммарной эффективности и суммарной безопасности [28]. В метаанализе 84 РКИ и отчетов по безопасности шести инГКС, назначавшихся для лечения АР в период с 1966 г. по июнь 2009 г., у мометазона фууроата оказался максимальный ТИХ (т. е. максимальная эффективность и минимальное количество НЯ) [28].

Ряд исследований демонстрируют преимущества мометазона фууроата, обладающего наибольшим сродством к глюкокортикоидному рецептору, выраженной быстрой противовоспалительной активностью, минимальной системной биодоступностью и хорошей переносимостью у детей, подростков и возрастных пациентов с сезонным и круглогодичным АР [29–33]. Метаанализ клинических исследований с участием 2998 пациентов четко демонстрирует достоверное устранение симптомов сезонного и круглогодичного АР при применении мометазона фууроата в стандартной дозировке 200 мкг 1 р/сут [34]. Отмечается также значительное уменьшение глазных симптомов, включая зуд и жжение в глазах и слезотечение, у пациентов при применении мометазона фууроата по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) [35].

Проведенные сравнительные исследования пероральных АГП и инГКС, обобщенные в метаанализах, демонстрируют превосходство назальных стероидов в улучшении общего показателя назальных симптомов (заложенность носа, зуд в носу и чиханье, качество жизни). В то же время существенных различий в отношении глазных симптомов не отмечается [36]. Сравнительная оценка мометазона фууроата и цетиризина в отношении назальных симптомов и качества жизни пациентов с АР также показала преимущества интраназального мометазона фууроата перед пероральным цетиризином (общая оценка назальных симптомов — $p = 0,001$, оценка качества жизни — $p = 0,003$) при достаточной эффективности каждого препарата [37].

Среди всех спреев мометазона фууроата можно отметить первый российский безрецептурный препарат Нозефрин Алерджи (АО «ВЕРТЕКС», Россия), который предназначен для лечения сезонного и круглогодичного АР у взрослых с 18 лет и старше и значительно облегчает симптомы заложенности носа, ринита, чиханья, зуда в носу, слезотечения. Препарат выпускают в форме назального дозированного спрея (50 мкг/доза) во флаконе 18 г (120 доз). Для изучения особенностей и результатов применения этого препарата было проведено представленное исследование. Следует отметить, что в регионах Российской Федерации (РФ), где проводилось это исследование, оно оказалось особенно актуальным в связи со значительной распространенностью пыльцевой и грибковой сенсибилизации среди местного населения [38, 39].

Цель исследования: оценить в условиях реальной клинической практики эффективность и безопасность лечения АР назальным спреем мометазона фууроата по сравнению с цетиризином у пациентов, нуждающихся в терапии 2-й степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено наблюдательное открытое сравнительное неинтервенционное двухцентровое исследование на базе двух российских клинических центров в соответствии

с действующим законодательством РФ и Евразийского экономического союза, а также общепринятыми международными этическими принципами GCP (Good Clinical Practice). Все пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст 18–75 лет; подтвержденный диагноз сезонного АР; потребность в терапии 2-й степени: интенсивность хотя бы одного назального симптома (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье) не менее 7 см (баллов) по ВАШ.

Критерии невключения в исследование: беременность; известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; тяжелая аллергическая реакция в анамнезе на любой из исследуемых препаратов; патология носа, включая полипы, перенесенные травмы, хирургические вмешательства, анатомические аномалии, атрофический и медикаментозный ринит, хронический синусит, частые носовые кровотечения; прием запрещенных протоколом препаратов менее чем за 2 дня до включения в исследование и планируемый их прием на протяжении исследования; прием системных или топических глюкокортикоидов и антибактериальных препаратов менее чем за 4 нед. до включения в исследование; клинически значимые патологические состояния, которые могут влиять на приверженность терапии или выживаемость пациентов в ближайшее время.

Все пациенты были распределены в 2 группы по 80 человек: основную группу (ОГ), получавшую препарат Нозефрин Алерджи по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 1 р/сут, и группу сравнения (ГС) с применением цетиризина 10 мг 1 р/сут внутрь. Препараты назначались в соответствии с инструкцией. Пациенты могли применять деконгестанты по потребности, барьерные препараты, изотонические солевые интраназальные средства.

Наблюдение продолжительностью 1 мес. \pm 2 дня включало первичный осмотр, лечение и заключительное обследование. За время участия в исследовании пациенты совершили три визита (V): V1 — первичный осмотр; V2 — осмотр на 7 ± 3 сут терапии; V3 — заключительное обследование на 28 ± 2 сут наблюдения и терапии.

В рамках исследования проводили физикальный осмотр пациентов (оценка общего внешнего вида, обследование кожных покровов, шеи, глаз, легких, сердца, живота, лимфатических узлов), переднюю риноскопию (обращали внимание на любые изменения носовой полости), анкетирование (оценка эффективности лечения по ВАШ, заполнение адаптированного опросника RQLQ (Rhinconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) о влиянии применения исследуемых препаратов на качество жизни). Также оценивали переносимость лечения и заполняли при необходимости стандартную форму по фармаконадзору.

АНКЕТА ОЦЕНКИ ПРИМЕНЕНИЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

Эффективность исследуемого препарата оценивали как пациент, так и врач: анкета пациента включала 12 вопросов (табл. 1), анкета врача — 5 вопросов (табл. 2).

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Для оценки качества жизни пациентов использовали адаптированный к реальным условиям опросник RQLQ [4]. В оригинальной версии этого опросника, разработанного E. Juniper et al. [40], элементы стандартизированы для всех пациентов с аналогичной проблемой. Адаптированный

нами опросник RQLQ включал оценку следующих аспектов: дневная активность; сон; общие проблемы; практические проблемы; проблемы, связанные с носом; проблемы, связанные с глазами; эмоциональные проблемы (табл. 3).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

Эффективность препаратов оценивали на основании данных ВАШ. Основным критерий эффективности — доля пациентов, достигших полного излечения либо полного контроля над симптомами в конце терапии (на момент окончания лечения). Полным излечением считали отсутствие симптомов по ВАШ (0 баллов), полный контроль над симптомами — ВАШ <2 баллов. Вторичные критерии: доля пациентов, достигших снижения выраженности симптомов на 7-е сутки терапии; доля пациентов с улучшением качества жизни по результатам опросника RQLQ; доля пациентов, у которых отсутствовала сонливость при применении препаратов.

Безопасность оценивали по частоте возникновения НЯ.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистическая обработка осуществлялась с применением программы IBM SPSS Statistics (версия 23). В качестве описательных статистик для количественных показателей рассчитаны средние значения и средние квадратичные отклонения; медиана и квартили; минимальные и максимальные значения в выборке. В качестве описательных статистик для качественных показателей посчитаны доли (%). Для сравнения показателей использовали U-критерий Манна — Уитни. Частоты в четырехпольных таблицах (2×2) сравнивали с помощью точного теста Фишера, частоты в результатах анкетирования с несколькими вариантами ответа — с помощью точного теста Фишера 2×N. Средние внутригрупповые показатели в группах в различные визиты, с целью подтверждения значимости внутригруппового клинического эффекта, сравнивали с использованием критерия Фридмана. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Анкета оценки применения исследуемых препаратов пациентом

Table 1. Questionnaire to evaluate patient satisfaction with study drugs

Вопрос	Ответ
Оцените, пожалуйста, насколько Вы удовлетворены лечением, по шкале, где 0 — крайне неудовлетворительно, 10 — в высшей степени удовлетворительно / Please rate your satisfaction with the treatment on a scale of 0 to 10, with 0 being extremely unsatisfactory and 10 being highly satisfactory	
Оцените, пожалуйста, как по Вашим ощущениям переносится препарат, по шкале, где 0 — крайне неудовлетворительно, 10 — в высшей степени удовлетворительно / Please rate the drug's tolerability on a scale of 0 to 10, with 0 being extremely unsatisfactory and 10 being highly satisfactory	
Возникло ли у Вас ощущение дискомфорта в связи с использованием препарата, если да, укажите какие, когда они возникли и их продолжительность (ответ: да, нет) / If you have experienced any discomfort with the use of the drug, please specify the type, timing, and duration of the discomfort (answer: yes, no)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени, по Вашему мнению, начинает действовать препарат? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений) / At what point does the drug begin to take effect? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no changes)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени у Вас уменьшилась заложенность носа? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений, не было изначально) / Please, specify, during what time the nasal congestion decreased? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no change, it was not initially)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени у Вас уменьшились выделения из носа? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений, не было изначально) / When did your nasal discharge decrease? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no change, not initially)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени у Вас уменьшилось чиханье? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений, не было изначально) / How long did it take for your sneezing to decrease? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no change, not initially)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени у Вас уменьшилось слезотечение? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений, не было изначально) / When did your tearing decrease? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no change, not initially)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени у Вас уменьшился зуд в носу? (Ответ: через 5 мин, через 30 мин, через 1 ч, через 2–4 ч, через 5–7 ч, через 12 ч, через 24 ч, без изменений, не было изначально) / How long did the itching in your nose decrease? (Answer: after 5 min, after 30 min, after 1 h, after 2–4 h, after 5–7 h, after 12 h, after 24 h, no change, not initially)	
Укажите, пожалуйста, в течение какого времени, по Вашему мнению, длится эффект препарата? (Ответ: 1 ч, 2–3 ч, 4–6 ч, 7–12 ч, 13–18 ч, 24 ч, не было эффекта) / What is the duration of the drug's effect? (Answer: 1 h, 2–3 h, 4–6 h, 7–12 h, 13–18 h, 24 h, no effect)	
Возникло ли у вас ощущение, что эффективность препарата спустя несколько дней снизилась? (Ответ: да, нет) / Did you notice a decrease in the drug's effectiveness after a few days? (Answer: yes, no)	
Вызывало ли использование препарата у Вас чувство сонливости или нарушение внимания? (Ответ: да, нет) / Did the drug make you feel drowsy or impair your attention? (Answer: yes, no)	

Таблица 2. Анкета оценки применения исследуемых препаратов врачом**Table 2.** Questionnaire to evaluate the use of investigational drugs by the physician

Вопрос	Ответ
Оцените, пожалуйста, насколько Вы удовлетворены лечением, по ВАШ, где 0 – крайне неудовлетворительно, 10 – в высшей степени удовлетворительно / Please rate your satisfaction with the treatment on a VAS, with 0 being extremely unsatisfactory and 10 being highly satisfactory	
Оцените, пожалуйста, как по Вашим ощущениям переносится препарат, по ВАШ, где 0 – крайне неудовлетворительно, 10 – в высшей степени удовлетворительно / Please rate your tolerability of the drug on a VAS, with 0 being extremely unsatisfactory and 10 being highly satisfactory	
Оцените, пожалуйста, как эффективно препарат способствовал снижению выраженности симптоматики аллергического ринита, по ВАШ, где 0 – крайне неудовлетворительно, 10 – в высшей степени удовлетворительно / Please rate the effectiveness of the medication in reducing the symptoms of allergic rhinitis on a VAS, with 0 being extremely unsatisfactory and 10 being highly satisfactory	
Укажите, пожалуйста, потребовался ли пациенту дополнительный прием сосудосуживающих препаратов? (Ответ: да, нет.) Если да, то укажите, пожалуйста, какие именно / Please indicate if the patient required additional vasoconstrictors? (Answer: yes, no.) If yes, please indicate which ones	
Укажите, пожалуйста, возникали ли у пациента какие-либо побочные эффекты? (Ответ: да, нет.) Если да, то укажите какие, когда они возникли и их продолжительность / Please indicate if the patient experienced any side effects? (Answer: yes, no.) If yes, please indicate which ones, when they occurred and their duration	

Таблица 3. Адаптированный опросник RQLQ для оценки качества жизни**Table 3.** Adapted RQLQ Questionnaire to Determine Quality of Life

Область оценки	Критерии	Оценка
Дневная активность Daily Activity	Регулярная деятельность (работа по дому или работа в офисе) Regular activity (housework or office work)	
	Социальная деятельность (времяпрепровождение с семьей, друзьями, игры с детьми, прогулки с домашними животными) / Social activities (spending time with family, friends, playing with children, walking pets)	
	Активный отдых на свежем воздухе (работа в саду, стрижка газона, прогулки, занятия спортом) Outdoor activities (working in the garden, mowing the lawn, walking, playing sports)	
Сон Sleeping	Трудности с засыпанием / Difficulty falling asleep	
	Пробуждение среди ночи / Waking up in the middle of the night	
	Недосыпание / Sleep deprivation	
Общие проблемы General problems	Усталость (недостаток энергии) / Fatigue (lack of energy)	
	Жажда / Thirst	
	Снижение продуктивности / Decreased productivity	
	Чувство сонливости / A feeling of drowsiness	
	Плохая концентрация внимания / Poor attention span	
	Головная боль / Headaches	
Практические проблемы Practical problems	Истощение / Fatigue	
	Потребность носить с собой носовые платки / Need to carry handkerchiefs	
	Необходимость протирать нос или глаза / Need to wipe nose or eyes	
Проблемы, связанные с носом Problems related to the nose	Необходимость часто сморкаться / Need to blow nose frequently	
	Заложенность носа / Nasal congestion	
	Насморк / Runny nose	
	Чиханье / Sneezing	
	Першение в горле / Fever in the throat	

Окончание таблицы 3

Table 3 (continued)

Область оценки	Критерии	Оценка
Проблемы, связанные с глазами Problems with eyes	Зуд в глазах / Itching in the eyes	
	Слезотечение / Watery eyes	
	Боль в глазах / Painful eyes	
	Отечность глаз / Eye swelling	
Эмоциональные проблемы Emotional problems	Расстройство и разочарование / Anger and frustration	
	Беспокойство и нервозность / Anxiety and nervousness	
	Раздражительность / Irritability	
	Смущение из-за неудобств / Embarrassment due to discomfort	

Примечание. 0 — не вызывает затруднений; 1 — почти никаких затруднений; 2 — вызывает легкие затруднения; 3 — вызывает легкое раздражение; 4 — вызывает раздражение; 5 — вызывает сильное раздражение; 6 — вызывает очень сильное раздражение.

Note. 0 — no difficulty; 1 — almost no difficulty; 2 — slight difficulty; 3 — slight irritation; 4 — irritation; 5 — severe irritation; 6 — very severe irritation.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

В исследование включено 160 амбулаторных пациентов (из них 87 (54,4%) мужчин) в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст 33,1±13,1 года).

Группы лечения статистически значимо не различались по демографическим и базовым характеристикам (пол, возраст, индекс массы тела, ВАШ) (табл. 4).

Исследование в соответствии с протоколом завершили 100% пациентов: все соблюдали режим приема препаратов, ни один пациент досрочно не прекратил участие в исследовании, в том числе с зарегистрированными кратковременными НЯ.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Основной критерий: доля пациентов, достигших полного излечения

Доля пациентов, достигших полного излечения, в ГС составила 20,0%, тогда как в ОГ — 32,5%, однако результат оказался статистически незначимым.

В ГС эффективность терапии на момент окончания лечения оценивалась как отличная (0–1 балл по ВАШ) у 52 (65%) пациентов, в ОГ — у 76 (95%) (p<0,05); как хорошая (2–5 баллов по ВАШ) у 12 (15,0%) и у 4 (5,0%) соответственно (p<0,05); как удовлетворительная (>5 баллов по ВАШ) у 16 (20,0%) пациентов ГС, в ОГ таких пациентов не оказалось.

ВТОРИЧНЫЕ КРИТЕРИИ

ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ

Все пациенты достигли статистически значимого снижения выраженности симптомов по ВАШ. Сравнение баллов по ВАШ ($\Delta=V2-V1$) среди пациентов, достигших уменьше-

Таблица 4. Исходная характеристика групп

Table 4. Baseline indicators in groups

Показатель Parameter	ГС / Comparison group	ОГ / Main group	p
Возраст, годы Age, years	31,7±12,3	34,5±13,8	0,218
Пол (мужской / женский), n Gender (male/female), n	32/48	39/41	0,204
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	26,9±4,2	27,1±4,9	0,816
ВАШ, баллы VAS, scores	8,0±1,0	8,0±1,1	0,682

ния выраженности симптомов на 7-е сутки терапии, продемонстрировало статистически значимые различия: у пациентов ОГ выраженность симптомов снизилась в большей степени. Динамика снижения выраженности симптомов по ВАШ к 28-му дню лечения в ОГ также оказалась статистически значимо более существенной (табл. 5).

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Все пациенты достигли улучшения качества жизни, что подтверждено статистически значимым улучшением показателей по опроснику RQLQ в обеих группах. Сравнение выраженности снижения баллов по опроснику RQLQ ($\Delta=V3-V1$) среди пациентов, достигших улучшения качества жизни на 28-е сутки терапии, продемонстрировало статистически значимое преимущество в пользу пациентов ОГ (табл. 6).

Таблица 5. Динамика показателей ВАШ в группах исследования

Table 5. Improvement in VAS score over time in study groups

Группа / Group	ВАШ V1 / VAS V1	ВАШ V2 / VAS V2	ВАШ V3 / VAS V3	p	$\Delta=V2-V1$	$\Delta=V3-V1$
Сравнения / Comparison	8,0±1,1	4,6±1,4	2,6±1,9	≤0,001	-3,5±1,0	-5,4±1,4
Основная / Main	8,0±1,2	3,0±1,1	1,3±1,2	≤0,001	-4,9±1,2	-6,7±1,3
p	-	-	-	-	≤0,001	≤0,001

Таблица 6. Динамика показателя качества жизни по RQLQ в группах исследования**Table 6.** Improvement of the RQLQ quality of life over time in study groups

Группа / Group	RQLQ V1	RQLQ V2	RQLQ V3	p	$\Delta=V3-V1$
Сравнения / Comparison	118,9±36,6	59,8±35,8	39,8±36,6	≤0,001	-80,3±19,3
Основная / Main	121,1±1,2	41,7±27,2	7,8±8,7	≤0,001	-113,3±34,7
p	-	-	-	-	≤0,001

Сонливость после применения препарата

Отсутствие сонливости отметили 80% пациентов ГС, тогда как в ОГ этот показатель достиг 98,8% ($p \leq 0,001$).

Безопасность

Нежелательные явления на фоне проводимого лечения в ГС были зарегистрированы у 26 (32,5%) пациентов, тогда как в ОГ — у 12 (15,0%) ($p=0,015$). Все НЯ бы легкими и ни в одном случае не потребовали отмены препарата.

Оценка лечения пациентами

Сравнение оценки пациентами лечения различными препаратами по шкалам удовлетворенности и переносимости продемонстрировало статистически значимые различия. Так, средний показатель по 10-балльной шкале удовлетворенности в ГС и ОГ составил $7,8 \pm 1,2$ и $9,2 \pm 0,9$ соответственно ($p \leq 0,001$), по 10-балльной шкале переносимости — $8,3 \pm 1,3$ и $9,4 \pm 0,8$ соответственно ($p \leq 0,001$). Сравнение долей пациентов, у которых отсутствовал дискомфорт, не выявило статистически значимых различий: показатели составили 68,7 и 82,5% соответственно ($p=0,065$) (см. рисунок, А).

Сравнение групп по показателю времени до начала действия препарата продемонстрировало статистически значимые различия ($p \leq 0,001$): цетиризин начинал действовать уже в начале 1-го часа применения, быстрее, чем мометазона фурурат (см. рисунок, В). Также было установлено статистически значимое различие в отношении скорости снижения выраженности заложенности носа, выделений из носа, чиханья и зуда в носу ($p=0,001$) (см. рисунок, С, D, E, G). При сравнении скорости от начала действия препаратов до снижения выраженности слезотечения статистически значимых различий не выявлено ($p=0,193$) (см. рисунок, F). Группы не различались по продолжительности эффективного действия препарата ($p=0,429$) (см. рисунок, H). Однако статистически значимо различалась скорость снижения эффективности препаратов ($p=0,003$). Нозефрин Алерджи начинал действовать позднее, однако его эффективность не снижалась (см. рисунок, I).

Оценка лечения врачом

Анализ данных анкетирования врачей, оценивающих результаты лечения по шкалам удовлетворенности, переносимости и эффективности в группах исследования, продемонстрировал статистически значимые межгрупповые различия. Так, средний показатель по шкале удовлетворенности в ГС и ОГ составил $7,9 \pm 1,1$ и $9,4 \pm 0,8$ соответственно ($p \leq 0,001$), по шкале переносимости — $8,6 \pm 1,3$ и $9,7 \pm 1,4$ ($p \leq 0,001$), по шкале эффективности — $7,8 \pm 1,3$ и $9,3 \pm 0,8$ соответственно ($p \leq 0,001$).

В ОГ по сравнению с ГС статистически значимо реже возникала потребность в дополнительном к основному лечению использовании сосудосуживающих препаратов ($p=0,013$) (см. рисунок, J).

Как было отмечено выше, НЯ в ОГ развивались статистически значимо ($p=0,015$) реже.

Обсуждение

Необходимо отметить недопустимость игнорирования сезонных обострений АР и важность своевременного лечения с целью достижения контроля симптомов заболевания, исходя из того, что АР — известный фактор риска развития бронхиальной астмы [41].

Полученное значение стандартизированной разности средних показателей снижения выраженности симптомов АР в группах исследования продемонстрировало не меньшую эффективность лечения Нозефрином Алерджи в сравнении с цетиризином. Наши данные согласуются с результатами исследования [42], продемонстрировавшего, что клинически значимый терапевтический эффект мометазона фурурата наступал в течение 3–4 ч от начала лечения и оценивался пациентами и врачами как отличный (56 и 61% соответственно) и хороший (34 и 30% соответственно).

На фоне лечения обоими препаратами нормализовался сон, восстановилась дневная активность и трудовая деятельность, в результате улучшилась оценка качества жизни пациентов (см. табл. 5). При этом 16 (20%) пациентов ГС и 1 (1,2%) пациент ОГ отмечали сонливость в течение дня, которая со временем перестала ощущаться. Метаанализ РКИ применения цетиризина за 30-летний период показал высокую вариабельность данных о седативном эффекте препарата: от 1,03 до 6,51% в зависимости от вводного периода терапии [43]. Ряд авторов отмечают, что сонливость при приеме цетиризина зависит от дозы и возникает у 6% пациентов, получающих плацебо, и у 14% пациентов, получающих цетиризин в дозе 10 мг [44]. Долгосрочные наблюдательные исследования показывают, что частота седации снижается со временем при продолжении приема препарата [45].

Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокую эффективность препаратов 2-й степени лечения АР. Анализ динамики клинических показателей свидетельствует о выраженном подавлении симптомов ринита и сопутствующего конъюнктивита при лечении как цетиризином 10 мг, так и назальным спреем мометазона фурурата 200 мкг/сут. Уже по истечении 1 нед. были достигнуты статистически значимые положительные изменения большинства исходных симптомов АР. Продолжение лечения до 28 дней позволило добиться полного исчезновения симптомов у 52 (65%) пациентов в ГС и у 76 (95%) в ОГ и хорошего контроля у 12 (15,0%) и у 4 (5,0%) пациентов соответственно. Даже заложенность носа, обусловленная воспалением его слизистой оболочки, при котором антигистаминные препараты недостаточно эффективны, поддавалась контролю. Лишь у 16 (20,0%) пациентов в ГС монотерапия была недостаточной, что в дальнейшем, после завершения периода наблюдения, потребовало добавления инГКС.

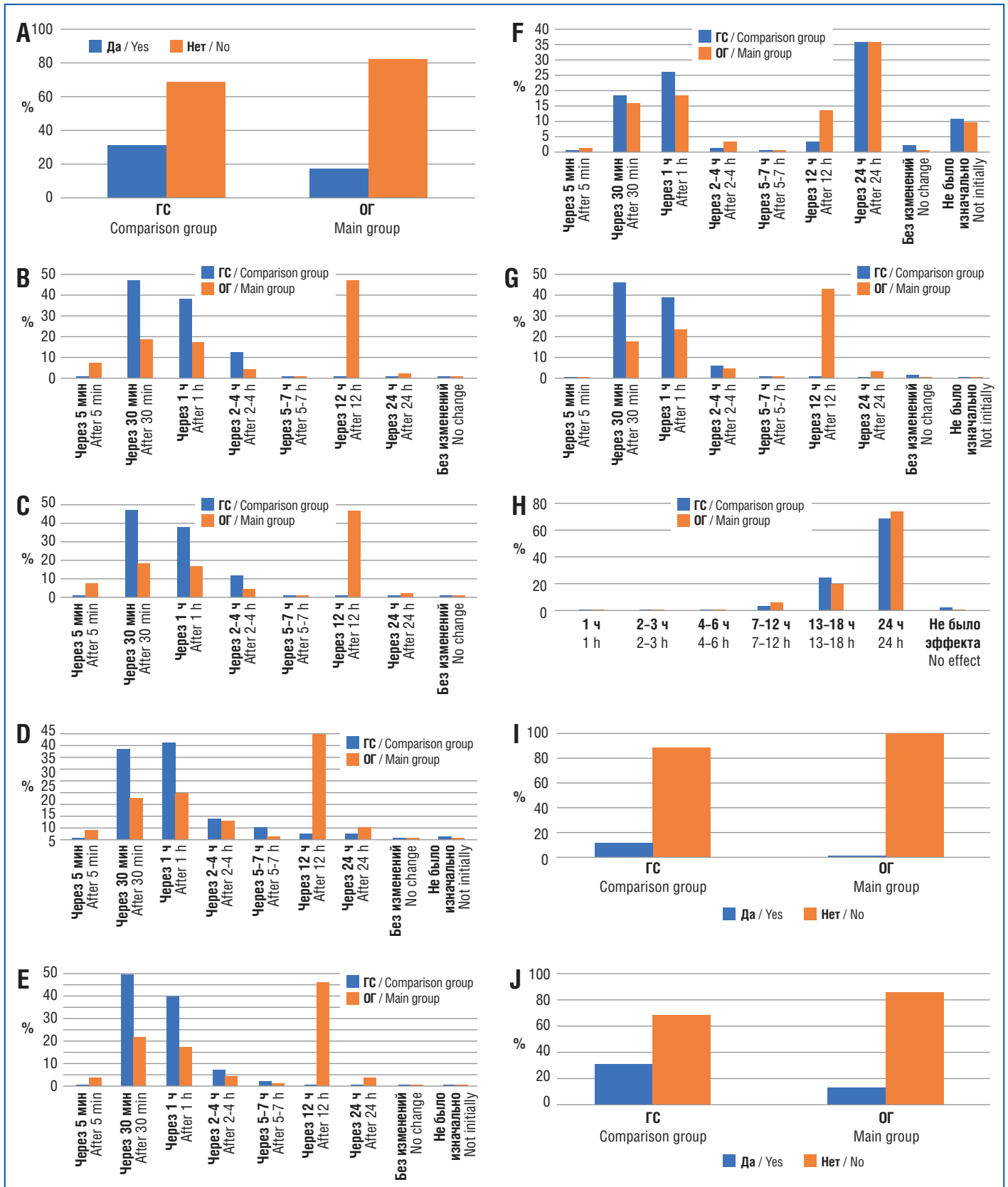


Рисунок. Результаты анкетирования.

A — развитие дискомфорта; B — время до начала действия препарата; C — время до снижения заложенности носа; D — время до уменьшения выделений из носа; E — время до снижения выраженности чиханья; F — время до снижения выраженности слезотечения; G — время до снижения выраженности зуда в носу; H — длительность эффекта; I — снижение эффекта; J — дополнительное назначение сосудосуживающих препаратов

Figure. Questionnaire results.

A — Development of discomfort; B — Time to onset of drug effect; C — Time to decrease nasal congestion; D — Time to decrease nasal discharge; E — Time to decrease sneezing severity; F — Time to decrease lacrimation severity; G — Time to decrease nasal itching severity; H — Duration of effect; I — Decrease in effect; J — Additional prescription of vasoconstrictors

Потребность в дополнительном использовании симптоматической терапии АР деконгестантами отмечена у 16 (20,0%) пациентов в ГС в первые 3–5 дней лечения. Стоит отметить, что при недостаточной эффективности антигистаминных препаратов пациенты самостоятельно используют сосудосуживающие спреи для устранения заложенности носа, однако длительное их применение может привести к развитию привыкания и медикаментозному риниту [46].

В настоящем исследовании частота НЯ не превышала регистрируемую в многочисленных РКИ [42–45, 47–55]. Развившиеся побочные эффекты, будучи «класс-специфическими», соответствовали возможному НЯ, описанному в инструкции по применению препаратов. Ни одно из возникших НЯ не было серьезным, не повлекло досрочного исключения пациента из исследования, не ухудшило качество жизни, зависящее от здоровья, что подтверждают показатели опросника RQLQ, которые на протяжении всего исследования оказывались лучше, чем исходные. В целом в обеих группах отмечено стойкое улучшение качества жизни и состояния здоровья, которые оценивали с помощью надежного специфического валидизированного инструмента — опросника RQLQ. Однако, с учетом легкого седативного эффекта у ряда пациентов ГС, статистически значимо лучшие показатели шкалы качества жизни получены в ОГ.

В целом переносимость препаратов и удовлетворенность лечением у подавляющего большинства пациентов были хорошими и отличными в обеих группах.

Подводя итоги, хочется обратить внимание на ряд преимуществ назального спрея Нозефрин Алерджи в сравнении с цетиризином у пациентов с сезонным АР (табл. 7)^{1,2,3}.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования говорят о том, что инГКС мометазона фуруат (Нозефрин Алерджи) превосходит по силе действия Н₁-гистаминовый блокатор цетиризин, его применение позволяет эффективно контролировать симптомы АР, уменьшает заложенность носа и восстанавливает носовое дыхание, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов у пациентов с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом (за счет подавления назоокулярного рефлекса), способствует повышению качества жизни пациента при более низкой частоте НЯ. Препарат может быть рекомендован в качестве монотерапии у взрослых больных АР легкого и среднетяжелого течения и в комплексной терапии у больных АР тяжелого течения. Кроме того, можно рассматривать этот препарат как компонент комплексной терапии медикаментозного ринита, обусловленного чрезмерным применением топических деконгестантов. Высокая эффективность, безопасность, низкая стоимость (относительно своих аналогов), безрецептурная доступность делают выбор инГКС у взрослых пациентов с АР предпочтительным. ▲

Литература / References

1. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014.
2. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and

Таблица 7. Сравнение эффектов препаратов при лечении сезонного АР

Table 7. Comparison of drug effects in the treatment of seasonal AR

Особенность действия How it works	Мометазона фуруат, спрей назальный Mometasone furoate (nasal spray)	Цетиризин, таблетки Cetirizine (tablets)
Уменьшает заложенность носа / Reduces nasal congestion	+	-
Не вызывает сонливости, нарушения концентрации внимания / Does not cause drowsiness, impaired concentration	+	-
Действует прямо в очаге аллергии / Acts directly at the focus of the allergy	+	-
Кратность приема 1 р/сут Frequency of administration 1 time/day	+	+
Уменьшает глазные симптомы (слезотечение) / Reduces eye symptoms (watery eyes)	+	+
Без привыкания, можно длительно / Non-addictive, can be used long term	+	+
Уровень доказательности молекулы при АР / Level of evidence for molecule in AR	IA	IA

real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70–80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.

3. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy.* 2009;64(1):123–148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.

4. Bousquet P.J., Leynaert B., Neukirch F. et al. Geographical distribution of atopic rhinitis in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2008;63(10):1301–1309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01824.x.

5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. ARIA update 2008: allergic rhinitis and its effect on asthma. *Allergologie.* 2009;32(8):306–319. DOI: 10.5414/ALP32306.

6. Leger D., Bonnefoy B., Pigearias B. et al. Poor sleep is highly associated with house dust mite allergic rhinitis in adults and children. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2017;13:36. DOI: 10.1186/s13223-017-0208-7.

7. Vandenplas O., Vinnikov D., Blanc P.D. et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1274–1286.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.002.

8. Devillier P., Bousquet J., Salvator H. et al. In allergic rhinitis, work, classroom and activity impairments are weakly related to other outcome measures. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(11):1456–1464. DOI: 10.1111/cea.12801.

9. Cingi C., Gevaert P., Mösges R. et al. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:17. DOI: 10.1186/s13601-017-0153-z.

10. Bousquet J., Neukirch F., Bousquet P.J. et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):158–162. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.047.

11. Zuberbier T., Lötvall J., Simoens S. et al. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy.* 2014;69(10):1275–1279. DOI: 10.1111/all.12470.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нозефрин Алерджи. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aa596026-d9a4-40de-a50e-5a3f3a945a65 (дата обращения: 15.01.2024).

³ Инструкция по медицинскому применению препарата Цетиризин-ВЕРТЕКС. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/cetirizine-verteks-82369?ysclid=lubwx4kiwd523594028> (дата обращения: 15.01.2024).

12. Colás C., Brosa M., Antón E. et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72(6):959–966. DOI: 10.1111/all.13099.
13. Braunstahl G.J., Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy*. 2003;58(12):1235–1243. DOI: 10.1046/j.0105-4538.2003.00354.x.
14. Weiner J.M., Abramson M.J., Puy R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317(7173):1624–1629. DOI: 10.1136/bmj.317.7173.1624.
15. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J. et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):19–28. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
16. Sousa-Pinto B., Vieira R.J., Brozek J. et al. Intranasal antihistamines and corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2023;13(11):e076614. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-076614.
17. Grzelewska-Rzymowska I., Kalinowska-Graczyk M., Kopczyński J., Rozniecki J. Cetirizine for treating allergic seasonal rhinitis. *Pneumonol Alergol Pol*. 1992;60(11–12):28–31 (in Polish). PMID: 1303775.
18. Barnes C.L., McKenzie C.A., Webster K.D., Poinsett-Holmes K. Cetirizine: a new, non-sedating antihistamine. *Ann Pharmacother*. 1993;27(4):464–470. DOI: 10.1177/106002809302700414.
19. Molkhou P., Billardon M., Jouan A.M., Fondarai J. Multicenter hospital study on the efficacy of Zyrtec (R) (cetirizine) compared to a placebo, in the treatment of perennial allergic rhinitis in 254 adolescents aged 12–15. *Allerg Immunol (Paris)*. 1995;27(8):300–306 (in French). PMID: 8851038.
20. Murray J.J., Nathan R.A., Bronsky E.A. et al. Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):391–398. PMID: 12528605.
21. Zhang L., Cheng L., Hong J. The clinical use of cetirizine in the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacology*. 2013;92(1–2):14–25. DOI: 10.1159/000351843.
22. Agrawal V.K., Patel S., Petare A.U., Veligandla K.C. Improving the Quality of Life in the Management of Allergic Rhinitis: New Perspective on Cetirizine. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(6):11–12. DOI: 10.5005/japi-11001-0026.
23. Urdaneta E.R., Patel M.K., Franklin K.B. et al. Assessment of Different Cetirizine Dosing Strategies on Seasonal Allergic Rhinitis Symptoms: Findings of Two Randomized Trials. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2018;9:2152656718783630. DOI: 10.1177/2152656718783630.
24. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. *PMЖ*. 2019;27(3):51–56. Churyukina E.V. Role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. *RMJ*. 2019;27(3):51–56 (in Russ.).
25. Penagos M., Compalati E., Tarantini F. et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280–1291. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x.
26. Yamamoto H., Yonekura S., Sakurai D. et al. Comparison of nasal steroid with antihistamine in prophylactic treatment against pollinosis using an environmental challenge chamber. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(5):397–403. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3594.
27. Чурюкина Э.В., Уханова О.П. Современные лечебно-диагностические инструменты оценки назальной функции и нарушений обоняния у пациентов с аллергическим ринитом. Алгоритм комплексной терапии. *PMЖ*. 2020;28(12):56–60. Churyukina E.V., Ukhanova O.P. Modern medical and diagnostic tools for assessing nasal function and olfactory disorders in patients with allergic rhinitis. Complex therapy algorithm. *RMJ*. 2020;12:56–60 (in Russ.).
28. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M. et al. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2011;49(3):272–280. DOI: 10.4193/Rhino10.170.
29. Lumry W.R. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):S150–158. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70311-8.
30. Berkowitz R.B., Bernstein D.I., LaForce C. et al. Onset of action of mometasone furoate nasal spray (NASONEX) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 1999;54(1):64–69. DOI: 10.1034/j.1398-9995.1999.00713.x.
31. Anolik R., Pearlman D., Teper A., Gates D. Mometasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adolescents. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(4):406–412. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3238.
32. Baena-Cagnani C.E., Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2047–2055. DOI: 10.1185/03007995.2010.487661.
33. Grossman J., Gates D. Mometasone furoate nasal spray for the treatment of elderly patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(5):452–453. DOI: 10.1016/j.anai.2010.03.007.
34. Passali D., Spinosi M.C., Crisanti A., Bellussi L.M. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. DOI: 10.1186/s40248-016-0054-3.
35. Prenner B.M., Lanier B.Q., Bernstein D.I. et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1247–1253.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.03.004.
36. Juel-Berg N., Darling P., Bolvig J. et al. Intranasal corticosteroids compared with oral antihistamines in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):19–28. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4397.
37. Cetin B., Saglam O., Dursun E., Karapinar U. Comparison of Mometazon Furoate to Cetirizine for Symptom Severity Control and QOL in Allergic Rhinitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2014;151(1):249. DOI: 10.1177/0194599814541629a352.
38. Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Голошубова Е.А. Аэропаллинологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года. *Российский аллергологический журнал*. 2020;4(17):57–65. DOI: 10.36691/RJA1387.
- Churyukina E.V., Ukhanova O.P., Golosubova E.A. Aeropalinological monitoring of the air environment in the Rostov region: results of the 2019 palination season. *Russian Allergological Journal*. 2020;4(17):57–65 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1387.
39. Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропаллинологического мониторинга 2019 года. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):32–45. DOI: 10.36691/RJA1415.
- Churyukina E.V., Nazarova E.V. Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalinologic monitoring 2019. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):32–45 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1415.
40. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(1):77–83. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x.
41. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Патогенетические аспекты формирования различных вариантов бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(1):194–196. Churyukina E.V., Siziakina L.P. Pathogenetic aspects of the formation of various variants of bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(1):194–196 (in Russ.).
42. Magyar P., Herjavec I., Hirschberg A. et al. Effectiveness and tolerability of the glucocorticoid mometasone furoate given as nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *Orv Hetil*. 2000;141(25):1407–1411 (in Hungarian). PMID: 10934885.
43. Du Q., Zhou Y. Placebo-controlled assessment of somnolence effect of cetirizine: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(8):871–879. DOI: 10.1002/alr.21746.
44. Day J.H., Briscoe M., Widlitz M.D. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(5):638–645. DOI: 10.1016/S0091-6749(98)70172-1.
45. Mann R.D., Pearce G.L., Dunn N., Shakir S. Sedation with "non-sedating" antihistamines: four prescription-event monitoring studies in general practice. *BMJ*. 2000;320(7243):1184–1186. DOI: 10.1136/bmj.320.7243.1184.
46. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А. и др. Возможности интраназальных препаратов в лечении больных медикаментозным ринитом. *Медицинский Совет*. 2023;7:152–159. DOI: 10.21518/ms2023-117. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A. et al. Intranasal drugs possibilities in the treatment of patients with rhinitis medicamentosa. *Medical Council*. 2023;7:152–159 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-117.
47. Ozdemir P.G., Karadag A.S., Selvi Y. et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(3):161–168. DOI: 10.3109/13651501.2014.907919.
48. Portnoy J.M., Dinakar C. Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(1):125–135. DOI: 10.1517/14656566.5.1.125.
49. Kim J.H., Park S.H., Moon Y.W. et al. Histamine H1 receptor induces cytosolic calcium increase and aquaporin translocation in human salivary gland cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(2):403–412. DOI: 10.1124/jpet.109.153023.
50. Курбачева О.М., Носуля Е.В. Мета-анализ исследований эффективности и безопасности интраназальных стероидов. *Российский аллергологический журнал*. 2009;2:76–88. DOI: 10.36691/RJA1068.
- Kurbacheva O.M., Nosulya E.V. Meta-analysis of the efficacy and safety intranasal corticosteroids. Clinical advantage and unresolved problems. *Russian Journal of Allergy*. 2009;2:76–88 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1068.
51. Trangsrud A.J., Whitaker A.L., Small R.E. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis. *Pharmacotherapy*. 2002;22(11):1458–1467. DOI: 10.1592/phco.22.16.1458.33692.
52. Wu E.L., Harris W.C., Babcock C.M. et al. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(1):18–27. DOI: 10.1177/0194599819832277.

53. Кочетков П.А., Лопатин А.С. Лечение полипозного риносинусита. Мометазона фураат. Обзор литературы. *Российский аллергологический журнал*. 2009;6(4):3–11. DOI: 10.36691/RJA1017.

Kochetkov P.A., Lopatin A.S. Treatment of polypous rhinosinusitis. Mometasone furoate. Review. *Russian Journal of Allergy*. 2009;6(4):3–11 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1017.

54. Ganesh V., Banigo A., McMurrin A.E.L. et al. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. *J Laryngol Otol*. 2017;131(11):991–996. DOI: 10.1017/S0022215117002080.

55. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S54–58. DOI: 10.1067/mai.2001.115567.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Гамова Инна Валерьевна — к.м.н., доцент, и. о. зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-0128-5883.

Контактная информация: Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.02.2024.

Поступила после рецензирования 04.03.2024.

Принята в печать 27.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Ella V. Churyukina — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Division of Allergic and Autoimmune Diseases, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; associate professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Inna V. Gamova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Interim Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0128-5883.

Contact information: Ella V. Churyukina, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 08.02.2024.

Revised 04.03.2024.

Accepted 27.03.2024.



НОЗЕФРИН

АЛЕРДЖИ

мометазон, 50 мкг/доза,
120 доз

Первый* российский безрецептурный спрей мометазона для лечения аллергического ринита



Без сонливости –
можно за рулём



Без привыкания –
можно применять
до 3-х месяцев

ОТПУСКАЕТСЯ БЕЗ РЕЦЕПТА

18⁺

*По данным ГРЛС на 19.03.2024

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-4

Восстановительная терапия больных бронхиальной астмой: в фокусе дыхательная гимнастика с экспираторным сопротивлением

С.Н. Алексеенко¹, Э.В. Чурюкина^{1,2}, О.П. Уханова^{3,4}, Т.Р. Касьянова⁵, И.М. Котиева²,
Л.Н. Кокова¹, М.А. Додохова², В.О. Андреева², О.З. Пузикова², В.А. Попова², Д.И. Созаева²

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Российская Федерация

⁴ФГБУ СКФНЦ ФМБА России, Ессентуки, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить эффективность дыхательной гимнастики с экспираторным сопротивлением с использованием флаттера как способа тренирующей восстановительной терапии в лечении больных бронхиальной астмой (БА).

Материал и методы: больные БА были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=40) в комплексное лечение была включена дыхательная гимнастика (спокойный вдох через нос и выдох во флаттер в течение 3–5 мин ежедневно, курс 14 процедур) на фоне применения базисной медикаментозной терапии; во 2-й группе (n=40) пациенты получали аналогичную медикаментозную терапию без дыхательной гимнастики. Третью, контрольную группу (n=40) составили практически здоровые добровольцы, которые выполняли дыхательную гимнастику аналогично 1-й группе. Была изучена динамика клинико-функциональных показателей после разового применения реабилитационной методики, а также исходно и после завершения лечения (через 14 дней).

Результаты исследования: у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне терапии отмечали статистически значимое (p<0,05) повышение параметров функции внешнего дыхания (ФВД): объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких, резервного объема выдоха. Также у пациентов 1-й группы отмечали статистически значимое (p<0,05) увеличение времени задержки дыхания, пиковой объемной скорости выдоха, пиковой скорости выдоха (ПСВ), снижение суточного разброса ПСВ и минутного объема дыхания. Через 2 нед. лечения у пациентов 1-й группы наблюдалась значительная позитивная динамика: снизилась частота приступов удушья и потребность в бронхолитических препаратах, уменьшилась выраженность симптомов (кашель, одышка, отхождение мокроты, ее характер, хрипы в легких), улучшился контроль заболевания и увеличилась переносимость физической нагрузки согласно итогам теста 6-минутной ходьбы. У пациентов 2-й группы за период наблюдения течение заболевания оставалось стабильным, существенных перемен в клинических проявлениях заболевания и объеме фармакологической терапии не отмечено. Значительный благоприятный эффект флаттер-терапии достигнут у 32 (80%) пациентов с БА и умеренный эффект — у 8 (20%) пациентов, при этом достигнутый эффект сохранялся только у пациентов с БА, регулярно практиковавших вышеуказанный метод лечения. Нежелательных явлений не отмечено.

Заключение: дыхательная гимнастика с сопротивлением на выдохе у пациентов с БА способствует уменьшению гипервентиляции и улучшению бронхиальной проходимости. Использование флаттер-терапии дает возможность снизить дозы бронхолитических препаратов, улучшить ФВД и течение заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, дыхательная гимнастика, экспираторное сопротивление, флаттер-терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алексеенко С.Н., Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Касьянова Т.Р., Котиева И.М., Кокова Л.Н., Додохова М.А., Андреева В.О., Пузикова О.З., Попова В.А., Созаева Д.И. Восстановительная терапия больных бронхиальной астмой: в фокусе дыхательная гимнастика с экспираторным сопротивлением. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(3):143–149. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-4.

Rehabilitation therapy in asthma: focus on high-resistance breathing exercises

S.N. Alekseenko¹, E.V. Churyukina^{1,2}, O.P. Ukhanova^{3,4}, T.R. Kas'yanova⁵, I.M. Kotieva²,
L.N. Kokova¹, M.A. Dodokhova², V.O. Andreeva², O.Z. Puzikova², V.A. Popova², D.I. Sozaeva²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁴North Caucasian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Essentuki, Russian Federation

⁵Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the effectiveness of high-resistance breathing exercises using flutter as a method of rehabilitation therapy for asthma.

Patients and Methods: the patients with asthma were divided into two groups. Group 1 (n=40) received breathing exercises as part of their treatment, which consisted of quiet inhalation through the nose and exhalation into the flutter for 3–5 minutes daily, for a total of 14 procedures per course, in addition to their baseline therapy. In group 2 (n=40), patients received similar drug therapy without performing

breathing exercises. The control group (n=40) consisted of healthy volunteers who performed breathing exercises as in group 1. We analyzed changes in clinical and functional parameters over time after a single application of the rehabilitation technique, as well as at baseline and after completing treatment (after 14 days).

Results: showed a significant increase ($p < 0.05$) in external respiration indices, specifically forced expiratory volume in the 1st second, forced vital capacity (FVC), and expiratory reserve volume in groups 1 and 2. Furthermore, group 1 reported a significant increase ($p < 0.05$) in the time to hold breath, as well as an increase in peak expiratory flow, peak expiratory flow rate (PEFR), and a decrease in the daily variation of PEFR and minute ventilation. After two weeks of treatment, group 1 showed significant improvement. The study showed a decrease in choking incidents, reduced need for bronchodilators, and improvement in symptoms such as cough, dyspnea, expectoration of sputum, its character, and wheezing. Additionally, there was an improvement in disease control and exercise tolerance as demonstrated by the results of the 6-minute walk test. Group 2 showed a stable disease course during the follow-up, but no significant changes in clinical manifestations or pharmacological therapy were reported. In this study, it was found that flutter therapy had a significant and moderate favorable effect on 80% and 20% of patients with asthma, respectively. However, this effect was only maintained in patients who regularly practiced high-resistance breathing exercises. No adverse events were reported.

Conclusion: high-resistance breathing exercises can reduce hyperventilation and improve bronchial patency in patients with asthma. Additionally, flutter therapy can decrease the doses of bronchodilators, improve FVC, and positively impact the disease course.

KEYWORDS: asthma, breathing exercises, expiratory resistance, flutter therapy.

FOR CITATION: Alekseenko S.N., Churyukina E.V., Ukhanova O.P., Kaš'yanova T.R., Kotieva I.M., Kokova L.N., Dodokhova M.A., Andreeva V.O., Puzikova O.Z., Popova V.A., Sozaeva D.I. Rehabilitation therapy in asthma: focus on high-resistance breathing exercises. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):143–149 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-4.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время бронхиальную астму (БА) рассматривают как гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей¹. По крайней мере 348 млн пациентов во всем мире страдают БА. В Российской Федерации, согласно данным проведенного эпидемиологического исследования, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [1], а среди детей и подростков — около 10% [2]. Значительно экономическое бремя заболевания, особенно тяжелых ее форм. Затраты, связанные с БА, включают плановые амбулаторные посещения, неотложную помощь, в том числе госпитализации, которые увеличиваются при утяжелении и отсутствии контроля заболевания и могут быть существенно сокращены в случае контролируемого течения БА. Поэтому вопросы профилактики перехода заболевания из легких в тяжелые формы чрезвычайно актуальны и включают в себя комплекс мероприятий и методов, в том числе медикаментозную и немедикаментозную терапию. К методам немедикаментозной восстановительной медицины относят, в частности, различные дыхательные техники, направленные на контроль гипервентиляции и рекомендуемые национальными и международными согласительными документами^{1,2} [2] как вспомогательное средство снижения уровня восприятия симптомов, особенно у пациентов с сочетанием БА и гипервентиляционного синдрома и пациентов, необоснованно часто использующих короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) [3], и как способ восстановительного лечения [4].

Программа обучения пациентов с БА должна включать предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения пациента и обучение технике управляемого самоведения. Физическая реабилитация улучшает сердечно-легочную функцию. В результате тре-

нировки при физической нагрузке увеличивается максимальное потребление кислорода и максимальная вентиляция легких. По имеющимся наблюдениям, тренировка с аэробной нагрузкой, плавание, тренировка инспираторной мускулатуры с пороговой дозированной нагрузкой улучшают течение БА [2].

Персистирующее течение БА приводит в ряде случаев к прогрессированию нарушения функции легких. В этой связи возрастает роль программ восстановительной терапии [5, 6], одной из ее составляющих является дыхательная гимнастика, позволяющая наряду с прочими методами терапии предотвратить либо уменьшить выраженность хронической дыхательной недостаточности. Флаттер-терапия, создавая сопротивление на выдохе, дает возможность восстановления вентиляционно-газообменной функции легких [7, 8].

Известно, что регулярная дыхательная гимнастика с положительным давлением на выдохе (экспираторное сопротивление, ЭС) благоприятно и системно влияет на ослабленный организм, повышает переносимость физических нагрузок, способствует улучшению оксигенации³. Считается, что, с учетом среднего диаметра трахеи 10–12 мм [1], ЭС воссоздается при дыхательном маневре через более узкую трубку³. Для создания этого эффекта при выдохе используют разнообразные устройства (флаттер, PEP-mask, свисток Зильбера) либо особые дыхательные приемы¹. Показаниями для дыхания с ЭС служат: хронические и острые бронхолегочные заболевания (в том числе БА), сопровождающиеся нарушением отхождения мокроты, приступообразным кашлем; коронарная недостаточность; ишемия миокарда; методика используется также для тренировки вспомогательных мышц³ [1, 7].

В последние годы в нашей стране для проведения дыхательной гимнастики результативно используется респираторный инструмент — тренажер, создающий циклическое колебательное позитивное давление на выдохе, так называемый флаттер (от англ. flutter — дрожание, вибрация)². Благодаря этому прибору значительно усиливает-

¹ 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (access date: 20.01.2024).

² Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. (Электронный ресурс.) URL: chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcjgclcfndmkaj/https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (дата обращения: 20.01.2024).

³ Методические рекомендации. Спирометрия. (Электронный ресурс.) URL: chrome-extension://efaidnbmninnbpcjpcjgclcfndmkaj/https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 (дата обращения: 20.01.2024).

ся дренаж респираторного тракта у больных с хроническими бронхолегочными заболеваниями гетерогенной этиологии² [2].

Цель исследования: определить эффективность дыхательной гимнастики с ЭС с использованием флаттера как способа тренирующей восстановительной терапии в лечении больных БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 2013 г. В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пациенты подписали информированное согласие. Исследование было одобрено советом по этике и локальным этическим комитетом.

Критерии включения: мужчины и женщины от 18 до 65 лет с верифицированным диагнозом БА и частичным контролем заболевания, нуждающиеся в 3-й ступени терапии по Глобальной стратегии лечения и предупреждения бронхиальной астмы (Global Initiative for Asthma, GINA); комплаентность и способность пациентов к проведению необходимых дыхательных маневров.

Критерии невключения: беременность, период грудного вскармливания; коморбидная патология в стадии обострения; неконтролируемая артериальная гипертензия (диастолическое артериальное давление (АД) выше 99 мм рт. ст. и систолическое АД выше 159 мм рт. ст.); эпилепсия и судороги в анамнезе; участие пациента в другом исследовании за 30 дней до включения в настоящее исследование.

Больные БА были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=40) в комплексное лечение включалась дыхательная гимнастика (спокойный вдох через нос и выдох во флаттер в течение 3–5 мин ежедневно, курс 14 процедур) на фоне назначения базисной медикаментозной терапии; во 2-й группе (n=40) пациенты получали аналогичную медикаментозную терапию без дыхательной гимнастики. Третью, контрольную, группу (n=40) составили практически здоровые добровольцы, которые проводили дыхательную гимнастику аналогично 1-й группе.

Все больные БА получали базисную терапию, соответствующую 3-й ступени, согласно рекомендациям GINA: ингаляционные глюкокортикостероиды, ингаляционные длительно действующие β_2 -адреномиметики, приступы купировали по потребности с помощью КДБА.

Была изучена динамика клинико-функциональных показателей после разового применения реабилитационной методики, а также исходно и после завершения лечения (через 14 дней).

До и после курса гимнастики регистрировали:

- ♦ интенсивность и частоту клинических симптомов (кашель, количество и характер мокроты, частота приступов удушья, наличие и выраженность хрипов в легких, одышка);
- ♦ объем проводимой фармакологической терапии (в дозах препаратов в сутки);
- ♦ результаты оценки пациентом своего состояния по тесту контроля над астмой (Asthma control test, АСТ) и по вопроснику по контролю над астмой ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) в баллах;
- ♦ параметры функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью следующих методов: а) спирография; б) пикфлоумониторинг у больных БА; в) толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы.

Всем больным была проведена спирометрия аппаратом SPIROSFT-3000 (Fukuda Densh Co., Ltd., Япония) по стандартным положениям³, с учетом последовательных шагов, исключающих ошибки проведения манипуляции [8], а также исследование назальной функции [9]. Оценивали следующие параметры: объем форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), резервный объем (РО) выдоха, минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), пиковую скорость выдоха (ПСВ), пиковую объемную скорость (ПОС) выдоха, жизненную емкость легких в виде процентной доли от должных величин.

Благоприятным эффектом флаттер-терапии считали уменьшение объема (доз в сутки) базисной терапии и терапии по потребности (доз в сутки), улучшение ФВД, уменьшение гиперреактивности. Умеренный эффект подразумевал отсутствие динамики и использование дополнительно лекарственных средств для купирования возможных приступов.

Математическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета Statistica for Windows, версия 10. Все оцениваемые переменные не имели нормального распределения. Количественные показатели представлены в виде медианы с 1-м и 3-м квартилем — Me [Q1; Q3]. Достоверность различий параметров определялась с применением непараметрических критериев. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было обследовано 80 взрослых пациентов (40 (50,0%) женщин и 40 (50,0%) мужчин, средний возраст 40,9 [31,4; 51,3] года), страдавших БА средней степени тяжести, с частичным контролем заболевания. Исходные результаты оценки ФВД у пациентов и у здоровых добровольцев представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные параметры ФВД у пациентов с БА и здоровых добровольцев
Table 1. Baseline external respiration indices in patients with asthma and healthy volunteers

Параметр / Parameter	Пациенты с БА / Patients with asthma	Здоровые добровольцы / Healthy volunteers
ОФВ ₁ , % от должного / FEV ₁ , % of predicted	61,3 [59,8; 65,2]	83,2 [81,5; 87,3]*
ФЖЕЛ, % от должной / FVC, % of predicted	71,9 [68,8; 74,9]	80,2 [79,8; 81,3]*
РО выдоха, л / ERV, l	0,39 [0,33; 0,43]	0,79 [0,77; 0,83]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. FEV₁, forced expiratory volume in the 1st second; FVC, forced vital capacity; ERV, expiratory reserve volume; *, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей внешнего дыхания у пациентов с БА и здоровых добровольцев
Table 2. Changes in external respiration indices over time in patients with asthma and healthy volunteers

Параметр Parameter	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		3-я группа / Group 3	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Задержка дыхания, с Time to hold breath, sec	18,2 [17,6; 19,4]	27,6 [25,2; 30,2]*	18,1 [17,9; 19,5]	19,7 [17,2; 22,1]	29,5 [26,1; 31,9]	29,8 [27,1; 31,9]
МОД, л/мин / Minute ventilation, l/min	12,3 [11,0; 13,7]	6,9 [6,1; 7,6]*	12,4 [10,9; 12,8]	12 [9,9; 12,1]	8,9 [7,4; 10,2]	8,4 [8,1; 9,2]
ДО, л / Respiratory volume, l	0,63 [0,57; 0,66]	0,56 [0,53; 0,59]*	0,61 [0,59; 0,65]	0,60 [0,52; 0,67]	0,50 [0,43; 0,56]	0,47 [0,40; 0,52]
ПОС, % от должной / PEF, % of predicted	64,1 [59,2; 69,1]	73,1 [68,7; 78,1]*	63,1 [59,3; 67,2]	64,3 [62,1; 67,2]	82,5 [79,3; 85,3]	83,9 [82,2; 84,6]
ПСВ, % от должной / PEFR, % of predicted	66,9 [61,4; 72,1]	74,3 [69,2; 81,2]	65,3 [61,0; 69,3]	66,4 [62,1; 70,1]	86,2 [85,2; 88,2]	88,0 [87,2; 89,4]
Суточный разброс ПСВ Daily variation of PEFR, %	24,2 [21,0; 27,9]	16,2 [14,9; 18,1]*	24,5 [21,4; 26,9]	20,3 [17,1; 22,9]	6,6 [4,2; 8,4]	5,2 [4,8; 6,1]

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателей у пациентов 1-й и 2-й групп.

Note. PEF, Peak Expiratory Flow; PEFR, Peak expiratory flow rate; *, $p < 0.05$ when comparing parameters in groups 1 and 2.

По завершении дыхательных упражнений в 1-й группе было зафиксировано достоверное увеличение $ОФВ_1$ — 69,1 [65,9; 72,4] % от должного ($p < 0,05$); ФЖЕЛ — 80,6 [73,1; 83,8] % от должной ($p < 0,05$); РО выдоха — 0,81 [0,75; 0,88] л ($p < 0,05$). Другие параметры (частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень насыщения крови кислородом (SpO_2)) оставались в исходных границах нормальных значений. Таким образом, в 1-й группе после дыхательных упражнений с флаттером отмечалось статистически значимое повышение параметров ФВД ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, РО выдоха).

У пациентов 2-й группы также отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение оцениваемых параметров: увеличение $ОФВ_1$ — 68,2 [64,3; 70,4] % от должного; ФЖЕЛ — 80,1 [71,4; 82,1] % от должной; РО выдоха — 0,79 [0,67; 0,81] л. Другие параметры (ЧСС, SpO_2), оставались в исходных границах нормальных значений.

Длительность задержки дыхания, МОД, ДО, ПОС, ПСВ у пациентов с БА исходно существенно отличались от показателей у здоровых добровольцев.

После проведенного лечения данные параметры также претерпели изменения у пациентов с БА. Статистически значимые положительные изменения отмечались у пациентов, использовавших дополнительно флаттер-терапию (табл. 2.), в частности, у пациентов 1-й группы МОД статистически значимо снижался, тогда как у пациентов 2-й группы не было отмечено существенного изменения данного показателя. Таким образом, смена паттерна дыхания привела к существенному снижению объема воздуха, проходящего через легкие за 1 мин, отражая, возможно, уменьшение проявлений гипервентиляции.

С учетом того, что был зарегистрирован прирост времени задержки дыхания у пациентов с БА из 1-й группы спустя 4 ч после завершения дыхательных упражнений с флаттером, мы сочли целесообразным выполнение маневров трижды в сутки.

Подобно здоровым лицам контрольной группы у 16 (40%) пациентов с БА были отмечены кратковременные эффекты в виде незначительной слабости, потливости, легкого головокружения спустя 3–5 мин после дыхания с ЭС. При этом практически все больные жаловались на чувство нехватки воздуха, потребность сделать более глубокий

вдох, что означает волевое подавление гипервентиляции. После завершения маневров с ЭС пациенты с БА наблюдали значительное облегчение эвакуации мокроты, улучшение дыхания, а также уменьшение количества сухих хрипов в легких при аускультации, но без инверсии ЧСС, АД, SpO_2 .

Надо отметить, что дыхательные упражнения с флаттером требуют мотивации, так как у некоторых больных через 2–3 дня возникали временные нежелательные реакции: усиление кашля и отхождения мокроты, ринорея, боль в горле, слабость, головокружение, сонливость, умеренное понижение параметров спирометрии и пикфлоуметрии, требующие уменьшения интенсивности занятий. Эти эффекты, как правило, спустя 5–7 дней проходили. Через 2 нед. лечения у пациентов 1-й группы наблюдалась значительная позитивная динамика: снижение числа приступов удушья (с 3,2 [2,7; 4,0] до 1,8 [1,5; 2,0] в сутки); снижение потребности в бронхолитических препаратах (с 4,2 [3,1; 5,2] до 1,2 [0,4; 1,6] дозы в сутки); уменьшение выраженности симптомов кашля (с 1,3 [0,9; 1,6] до 1,0 [0,6; 1,3] балла), одышки, улучшение отхождения мокроты, ее характера, уменьшение количества хрипов в легких (с 1,4 [1,1; 1,6] до 0,6 [0,5; 0,7] балла), при этом различия были статистически значимыми во всех случаях ($p < 0,05$).

Задokumentировано изменение показателей оценок пациентов по шкалам: АСТ (с 18,2 [17,0; 19,9] до 24,1 [23,0; 24,9] балла), АСQ-5 (с 4,5 [4,1; 4,7] до 0,75 [0,31; 1,05] балла) ($p < 0,05$), что говорит об улучшении контроля заболевания. Также увеличилась переносимость физической нагрузки согласно результатам теста 6-минутной ходьбы (с 4,1 [2,2; 6,4] до 8,5 [6,9; 10,1] балла, $p < 0,050$).

У пациентов 2-й группы за период наблюдения течение заболевания оставалось стабильным, существенных перемен в клинике и объеме фармакологической терапии не отмечено.

У пациентов 1-й группы, выполнявших респираторные упражнения с флаттером, зарегистрированы существенные изменения показателей легочной функции. Возможно, что эти признаки — снижение общей вентиляции, увеличение ПОС, ПСВ при регрессе вариабельности в течение суток — опосредованно свидетельствуют об ослаблении трахеобронхиальной гиперреактивности.

Значительный благоприятный эффект флаттер-терапии достигнут у 32 (80%) пациентов с БА и умеренный эффект — у 8 (20%) больных, при этом достигнутый эффект сохранился только у пациентов с БА, регулярно практиковавших вышеуказанный метод лечения. Нежелательных явлений отмечено не было.

Дыхательная гимнастика с ЭС обеспечивалась с помощью флаттера — дыхательного тренажера, который создает колебательное положительное давление на выдохе, благодаря чему улучшается очищение дыхательных путей [10–12]. Дыхательный тренажер генерирует преобразование давления в бронхиальном дереве с импульсами от 6 до 26 Гц, резонирующими с физиологической частотой колебаний легких [10], что содействует эвакуации мокроты также и в малых дыхательных путях, в которых обнаруживаются наиболее выраженные исходы воспаления. Приемлемым считается дыхательная гимнастика с флаттером длительностью около 3–5 мин в спокойном ритме [10]. Более интенсивная и долгая дыхательная гимнастика может вызвать нежелательные явления, такие как головокружение, тошнота, рвота, усталость, раздражение.

Выполняя дыхательные маневры, необходимо достигнуть ощущения тряски в грудной клетке, что будет содействовать диффузии кислорода и бронходилатации. Благодаря этому увеличивается газообмен, улучшается легочная функция, облегчается отхождение мокроты, укрепляется дыхательная мускулатура³. Курс занятий составляет 2 нед., включает трехдневные практикумы не более 5 мин натощак и на ночь, дополняя комплексную традиционную фармакологическую терапию.

У всех пациентов с БА во время проведения комплекса дыхательных маневров отмечалось уменьшение частоты дыхательных движений (ЧДД) в 1 мин ($p < 0,05$) по сравнению с исходной, что, как известно, наряду со снижением скорости потока воздуха подавляет чувствительность ирритантных рецепторов, сокращает работу дыхательных мышц и приводит в итоге к расширению бронхов. Благоприятным клиническим исходом уменьшения ЧДД является также вовлечение в вентиляционный процесс прежде не функционировавших альвеол и, как следствие, улучшение газообмена³. Это говорит в пользу использования у пациентов с бронхолегочной патологией и астмой в том числе комплекса дыхательных упражнений, нацеленных на снижение гипервентиляции и уменьшение ЧДД. Для усиления эффекта дыхательных упражнений использовали ЭС с ориентацией пациентов на диафрагмальный тип дыхания. В контрольной группе применялись идентичные методы обследования.

Результаты обследования выявили, что у практически здоровых добровольцев в большинстве случаев после 3–5 мин дыхательных упражнений с ЭС возникали потребность более глубокого вдоха и незначительное быстропроходящее головокружение.

Таким образом, можно заключить, что лечебно-профилактические респираторные маневры с ЭС содействуют удлинению выдоха, снижению ЧДД, что вместе с уменьшением объема вдоха приводит к снижению МОД, устраняет либо уменьшает гипервентиляцию, способствует усилению перфузии в легких и тем самым — легочному газообмену [6]. К тому же снижение гипервентиляции предотвращает потерю тепла и влаги в дыхательных путях, снижает раздражение ирритантных рецепторов, приводит к уменьшению тонуса гладкой мускулатуры бронхов

и в итоге — к бронходилатации. Кроме того, респираторные маневры с ЭС облегчают отхождение мокроты, т. е. улучшают бронхиальную проходимость³.

Как видим, данная стратегия сочетания дыхательной гимнастики с ЭС со снижением объема вдоха и диафрагмальным дыханием у пациентов с БА формирует иной паттерн дыхания — с уменьшенными показателями МОД, ДО и ЧДД, что способствует уменьшению гипервентиляции и в итоге улучшает эффективность легочного газообмена, снижает бронхиальную обструкцию. Таким образом, можно констатировать, что незатратная и несложная респираторная гимнастика в комплексе со стандартной фармакологической базисной терапией повышает эффективность лечения пациентов с БА, дает возможность снизить дозировку бронхолитических препаратов в течение суток. Результаты проведенного исследования согласуются с данными литературы [3–9].

Проведенное исследование показало, что введение в реабилитационную программу дыхательной гимнастики с ЭС способствует позитивной динамике клинических исходов БА. Значительный благоприятный эффект флаттер-терапии достигнут у 32 (80%) пациентов с БА и умеренный эффект — у 8 (20%), при этом достигнутый эффект сохранился только у пациентов с БА, регулярно практиковавших указанный метод лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование флаттер-терапии дает возможность снизить дозы бронхолитических препаратов, улучшить состояние пациентов. Чрезвычайно важно, что дыхательная гимнастика с ЭС у пациентов с БА способствует уменьшению гипервентиляции, улучшению бронхиальной проходимости. Нежелательных явлений отмечено не было. Можно утверждать, что флаттер-терапия как опция восстановительного лечения — недорогой, эффективный и безопасный метод, который может быть показан и при обострении респираторной патологии, и в период ремиссии при разной степени выраженности вентиляционной недостаточности.

Литература / References

1. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М.; 2012. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention." 4th ed. М.; 2012 (in Russ.).
3. Cooper S., Osborne J., Newton S. et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2003;58(8):674–679. DOI: 10.1136/thorax.58.8.674.
4. Rohrer V., Schmidt-Trucksäss A. Impact von Bewegung, Sport und Rehabilitation bei Asthma und COPD. *Ther Umsch.* 2014;71(5):295–300 (in German). DOI: 10.1024/0040-5930/a000516.
5. Стручков П.В., Короткова Е.С., Люкевич И.А. Применение регулятора дыхания в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. *Российский медицинский журнал.* 2001;2:33–37. Struchkov P.V., Korotkova Ye.S., Lyukevich I.A. The use of a breathing regulator in the complex treatment of patients with bronchial asthma. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2001;2:33–37 (in Russ.).
6. Чучалин А.Г., Александров О.В., Люкевич И.А. и др. Применение регуляторов дыхания в лечении больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких с обструктивным синдромом. Методические рекомендации МЗ РСФСР. М.; 1989.

Chuchalin A.G., Aleksandrov O.V., Lyukevich I.A. et al. The use of breathing regulators in the treatment of patients with chronic nonspecific lung diseases with obstructive syndrome. Methodological recommendations of the Ministry of Health of the RSFSR. M.; 1989 (in Russ.).

7. Зильбер А.П. Рационализм в ведении больных с дыхательной недостаточностью. *Украинский пульмонологический журнал*. 2013;2:20–25.

Zil'ber A.P. Rationalism in the management of patients with respiratory failure. *Ukrainskiy pul'monologicheskii zhurnal*. 2013;2:20–25 (in Russ.).

8. Чурюкина Э.В., Никанорова М.В. Диагностический алгоритм спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология*. 2016;2(17):131–132. Churyukina E.V., Nikanorova M.V. Diagnostic algorithm for spirometric verification of the diagnosis of bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2016;2(17):131–132 (in Russ.).

9. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. *РМЖ*. 2019;3:51–56.

Churyukina E.V. Role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. *RMJ*. 2019;3:51–56 (in Russ.).

10. Клячкин Л.М., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных с заболеваниями внутренних органов: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000.

Klyachkin L.M., Shchegol'kov A.M. Medical rehabilitation of patients with diseases of internal organs: A guide for doctors. M.: Meditsina; 2000 (in Russ.).

11. Лян Н.А., Хан М.А., Вахова Е.Л. и др. Санаторный этап медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017;4(51):28–36.

Lyan N.A., Khan M.A., Vakhova E.L. et al. Sanatory stage of rehabilitation of children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2017;4(51):28–36 (in Russ.).

12. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО. *Практическая пульмонология*. 2017;1:44–54.

Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Principles of choosing therapy for patients with mild bronchial asthma. Consensus recommendations from RAACI and RPO. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;1:44–54 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеев Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-7136-5571.

Чурюкина Элла Витальевна — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Уханова Ольга Петровна — д.м.н. профессор кафедры клинической иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая Северо-Кавказским центром аллергологии-иммунологии и генно-инженерной терапии ФГБУ СКФНКЦ ФМБА России; 357600, Россия, г. Ессентуки, ул. Советская, 24; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

Касьянова Татьяна Рудольфовна — д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Котиева Инга Мовлиевна — д.м.н., проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2796-9466.

Кокова Людмила Николаевна — к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8995-5572.

Додохова Маргарита Авдеевна — д.м.н., ведущая центральная научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-3104-827X.

Андреева Вера Олеговна — д.м.н., главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИАП, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Пузикова Олеся Зиновьевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2868-0664.

Попова Виктория Александровна — д.м.н., главный научный сотрудник НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-5329-7336.

Созаева Диана Измаиловна — д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИАП, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

Контактная информация: Чурюкина Элла Витальевна, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.01.2024.

Поступила после рецензирования 22.02.2024.

Принята в печать 21.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chancellor, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle, and Epidemiology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7136-5571.

Ella V. Churyukina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; associate professor, Head of the Division of Allergic and Autoimmune Diseases, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

Olga P. Ukhanova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Clinical Immunology with the Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation; Head of the North Caucasian Center of Allergy, Immunology, and Genetically Engineered Therapies, North Caucasian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency; 24, Sovetskaya str., Essentuki, 357600, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

Tatyana R. Kas'yanova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation.

Inga M. Kotieva — Dr. Sc. (Med.), Vice-Rector for Research, professor of the Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2796-9466.

Lyudmila N. Kokova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8995-5572.

Margarita A. Dodokhova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Central Research Laboratory, associate professor of the Department of Pathophysiology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3104-827X.

Vera O. Andreeva — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Obstetrical Gynecological Division of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

Olesya Z. Puzikova — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Pediatric Division of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2868-0664.

Viktoriya A. Popova — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5329-7336.

Diana I. Sozaeva — Dr. Sc. (Med.), researcher of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, associate professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

Contact information: Ella V. Churyukina, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no **conflict of interest**.

Received 30.01.2024.

Revised 22.02.2024.

Accepted 21.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-5

Эозинофильный эзофагит: что мы знаем и что мы можем?

Э.Б. Белан, Е.В. Тибирькова

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Эозинофильный эзофагит — хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания. В основе патогенеза лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа и барьерной функции слизистой оболочки пищевода. Диагноз устанавливается по совокупности клинических проявлений и патоморфологического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода после исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода. Критерием постановки диагноза служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении 400 (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2). Определение уровня общего IgE в сыворотке крови, оценка эозинофилии периферической крови, проведение кожных аллергологических тестов имеют вспомогательное значение. Первой линией терапии является применение ингибиторов протонной помпы, при недостаточности эффекта дополнительно назначаются топические глюкокортикостероиды и диетические ограничения. Эффективность лечения оценивается через 6–12 нед. после его начала путем анализа симптомов и проведения эзофагогастродуоденоскопии с биопсией. Эндоскопическая дилатация показана пациентам, страдающим выраженной дисфагией на фоне сужения пищевода. Потенциальные терапевтические возможности включают применение биологических препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эозинофильный эзофагит, дисфункция пищевода, интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация, ингибиторы протонной помпы, топические глюкокортикостероиды, диета, эндоскопическая дилатация, биологические препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белан Э.Б., Тибирькова Е.В. Эозинофильный эзофагит: что мы знаем и что мы можем? РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):150–154. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-5.

Eosinophilic esophagitis: current knowledge and management options?

E.B. Belan, E.V. Tibir'kova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is a chronic immune-mediated disease of the esophagus. It is characterized by severe eosinophilic inflammation of the esophageal mucosa and the development of submucosal fibrosis. Clinically, it is manifested by swallowing disorders. The pathogenesis is based on genetically determined disorder of immune response and barrier function of the esophageal mucosa. The diagnosis of esophageal eosinophilic infiltration is established by clinical manifestations and morphology, after excluding diseases that cause esophageal eosinophilia. The criterion for diagnosis is intraepithelial eosinophilic infiltration with 15 or more eosinophils per field of view at magnification $\times 400$ (or ≥ 60 eosinophils per 1 mm^2). Secondary tests, such as measuring serum total immunoglobulin E levels, assessing peripheral blood eosinophilia, and skin allergy tests, are of lesser importance. The primary treatment for this condition is proton pump inhibitors. If the effect is insufficient, topical steroids and dietary restrictions may also be prescribed. Treatment effectiveness is evaluated 6–12 weeks after initiation by analyzing symptoms and performing esophagogastroduodenoscopy with biopsy. Endoscopic dilatation is recommended as a treatment option for patients experiencing severe dysphagia caused by esophageal narrowing. Biologic agents may also be considered as a possible treatment option.

KEYWORDS: eosinophilic esophagitis, esophageal dysfunction, intraepithelial eosinophilic infiltration, proton pump inhibitors, topical steroids, diet, endoscopic dilatation, biologic agents.

FOR CITATION: Belan E.B., Tibir'kova E.V. Eosinophilic esophagitis: current knowledge and management options? Russian Medical Inquiry. 2024;8(3):150–154 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-5.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) определяется как хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.)¹.

Распространенность ЭоЭ варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 человек во всем мире. Заболеваемость при этом растет, достигая 5–10 новых случаев на 100 000 человек ежегодно [1]. Несмотря на то, что заболевание может развиваться в любом возрасте, наиболее часто дебют приходится

¹ Клинические рекомендации. Эозинофильный эзофагит. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз_11_12_2022.pdf (дата обращения: 28.01.2024).

на детский возраст, а у взрослых — на возраст до 50 лет [2], при этом более подвержены развитию ЭоЭ мужчины [3]. ЭоЭ часто ассоциируется с патологией, опосредованной IgE [4, 5].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза ЭоЭ лежит генетическая предрасположенность к Th2-фенотипу иммунного ответа и нарушению барьерной функции слизистой оболочки пищевода [2].

Ключевую роль в развитии заболевания играют мутации в гене тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), реализующиеся в его избыточном синтезе в слизистой оболочке пищевода [6]. В свою очередь, TSLP, будучи хемоаттрактантом и индуктором врожденных лимфоидных клеток 2-го порядка, с участием интерлейкина (ИЛ) 25 и ИЛ-33 способствует поляризации Т-хелперов в сторону Th2-фенотипа и формированию Th2-зависимого воспаления.

Помимо мутаций гена TSLP, в патогенез ЭоЭ вносят вклад инверсии гена *capra1-14* (*CAPN14*), кодирующего синтез протеазы, ответственной за деградацию десмосомальных белков (десмоглеин 1) [1, 6]. Его гиперэкспрессия в мукозальных клетках эзофагеального эпителия приводит к нарушению барьерной функции слизистой.

Пусковым фактором развития ЭоЭ выступают респираторные и пищевые антигены [2]. Более половины взрослых больных имеют сенсибилизацию к эпидермальным аллергенам и к каждой группе пыльцевых аллергенов, три четверти — к клещу домашней пыли [7]. У большинства респираторная сенсибилизация ассоциируется с пищевой, при этом у взрослых наиболее часто диагностируется сенсибилизация к коровьему молоку (более половины случаев), у трети пациентов — к орехам и пшенице, у каждого девятого — к морепродуктам; в детском возрасте наиболее значимыми оказываются традиционные «детские» аллергены (коровье молоко, пшеница, куриное яйцо, соя) [8].

Следует иметь в виду, что в патогенез ЭоЭ вносят вклад не только пищевые, но и ингалируемые аллергены, значительная часть которых попадает не в дыхательные пути, а в пищевод. У сенсибилизированных пациентов с наследственной предрасположенностью к повышению проницаемости эзофагеального эпителия аллергены связывают IgE, фиксированные на тучных клетках, вызывая их дегрануляцию, а избыточное количество TSLP ведет к формированию из наивных Т-хелперов (Th0) клеток с Th2-фенотипом. При этом синтезируемые совместно с мастоцитами ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 являются хемоаттрактантами и факторами пролиферации для эозинофилов, которые инфильтрируют слизистую пищевода. Кроме того, воздействуя на неиммунные клетки пищевода (эпителий, фибробласты, гладкомышечные клетки), данные цитокины индуцируют гиперэкспрессию генов *CCL26* и *POSTN*, что приводит к активной продукции ими еще одного хемоаттрактанта для эозинофилов — эотаксина 3 [9–11].

В тканях пищевода эозинофилы дегранулируют, высвобождая цитотоксическое содержимое, что обуславливает деструктивные процессы вплоть до *lamina propria*, с поддержанием процесса за счет каскадной продукции ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и фактора некроза опухоли α [9, 10].

Дополнительный патогенетический механизм связан с продуцируемыми эозинофилами лейкотриенами (LTC₄,



Рисунок. Эндоскопические особенности ЭоЭ¹ [12]

Figure. Endoscopic signs of eosinophilic esophagitis¹ [12]

LTD₄, LTD₄), поддерживающими воспалительный процесс и сокращение гладкомышечных клеток [9].

Аналогично развитию воспаления при бронхиальной астме на смену описанным изменениям в стенке пищевода приходит фиброз с развитием стриктур и стенотических изменений [6, 9].

ДИАГНОЗ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностика ЭоЭ базируется на наличии двух основных признаков — дисфункции пищевода и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств — 1, далее — [А; 1] и аналогично) (см. рисунок)¹.

Клинические проявления ЭоЭ складываются, как правило, из атопической патологии и симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Последние у подростков и взрослых представлены преимущественно дисфагией, которая характеризуется затруднениями при приеме твердой пищи, необходимостью измельчения пищи, потребностью в сопутствующем приеме жидкости, а также указанием в анамнезе на случаи клинания пищи в пищевод, загрудинную боль, не связанную с глотанием. У детей младшего возраста могут иметь место срыгивание, рвота, боли в животе, отказ от приема пищи, задержка физического развития¹.

Типичные признаки ЭоЭ при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), выполнение которой является обязательным [А; 1]¹, представлены на рисунке. Следует обратить внимание на фиксированные концентрические сужения пищевода, продольную линейную исчерченность, очаговый отек слизистой, белесоватые участки экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки (могут быть ошибочно приняты за кандидоз), специфические стриктуры [12].

Необходимым условием для верификации диагноза является гистологическое подтверждение. При этом биоптат, включающий не только эпителий, но и *lamina propria*, забирается в 6–8 участках (предпочтительно наиболее измененных) из разных отделов пищевода¹, а для исключения эозинофильного поражения других отделов ЖКТ — из желудка и двенадцатиперстной кишки¹ [2].

Критерием, который используется как для установления диагноза ЭоЭ, так и для мониторинга эффективности лечения, служит интраэпителиальная эозинофильная ин-

фильтрация с количеством эозинофилов >15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2). Помимо эозинофильной инфильтрации, могут иметь место эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, что является дополнительными диагностическими признаками¹ [13].

Особенности патогенеза ЭоЭ не отменяют необходимости стандартного лабораторного обследования (общий и биохимический анализ крови) [С; 5]¹. Оно требуется для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, сопровождающимися эозинофилией пищевода и/или периферической крови [14].

Особое внимание следует уделить целесообразности определения уровня общего IgE. Учитывая то, что в патогенезе ЭоЭ играет роль преимущественно Th2-воспаление, а не сенсибилизация к пищевым или ингалируемым аллергенам (несмотря на тесную связь ЭоЭ с ней), аллергологическое обследование в целом следует проводить не с целью диагностики или дифференциальной диагностики ЭоЭ, а по показаниям, определяемым собственно аллергологической патологией пациента [А; 4]¹ [13].

Нецелесообразно и определение с целью диагностики ЭоЭ и мониторинга его течения таких потенциальных биомаркеров ЭоЭ, как провоспалительные цитокины, продукты активированных эозинофилов и др., сывороточный уровень которых практически не коррелирует со степенью эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода¹.

Другие диагностические исследования при ЭоЭ применяются редко. Их необходимость появляется тогда, когда эндоскопическая картина не дает достаточных оснований для диагностики заболевания (в частности, на ранних стадиях не выявляются стриктуры пищевода, а в биоптат не попадают измененные участки) [14].

Рентгеноконтрастное исследование пищевода способно определить наличие и оценить распространенность стриктур пищевода, в связи с чем может быть показано пациентам со стойкой дисфагией [С; 4]¹. В том случае, если стриктуры в пищеводе отсутствуют, а дисфагия сохраняется, несмотря на адекватно проводимое лечение, могут быть информативны функциональные методы исследования (манометрия пищевода высокого разрешения, рН-импедансометрия и импедансопланиметрия пищевода) [А; 3]¹.

Лечение

Целью лечения ЭоЭ является достижение клинической и гистологической ремиссии заболевания, а также профилактика образования стриктур пищевода¹.

На сегодняшний день для лечения ЭоЭ в качестве препаратов первой линии применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП), что обусловлено их высокой эффективностью, безопасностью, а также удобством применения [А; 3]¹. ИПП доказанно способствуют наступлению клинико-гистологической ремиссии примерно у половины больных детей (50,5%) и взрослых (60,8%) [13, 15]. Предполагается, что механизм эффективности ИПП связан с восстановлением целостности эпителиального барьера, что создает препятствие пенетрации экзогенных антигенов в глубокие слои слизистой оболочки, а кроме того, приводит к значимому

снижению продукции TSLP, ослабляя антиген-независимое поддержание Th2-воспаления [1, 15].

В случае недостаточной эффективности ИПП следует рассмотреть возможность использования топических глюкокортикостероидов (ГКС) и диеты [А; 1]¹. Препараты (флутиказона пропионат или будесонид) назначаются в формах, обеспечивающих возможность заглатывания (по принципу «впрыск-глоток» и густая суспензия соответственно).

Эффективность топических ГКС при ЭоЭ подтверждена в ряде исследований. Так, метаанализ [16], включающий 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 390 пациентов, показал, что топические ГКС по сравнению с плацебо значимо облегчают симптомы ЭоЭ при достижении и поддержании клинической ремиссии (соответственно отношение шансов (ОШ) 4,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40–16,86 и ОШ 11,06, 95% ДИ 4,62–26,45), а также имеют более высокую эффективность в достижении и поддержании полной гистологической ремиссии (соответственно ОШ 75,77, 95% ДИ 21,8–263,41 и ОШ 103,65, 95% ДИ 36,05–298,01).

Данные многих исследований позволяют считать топические ГКС достаточно безопасными при лечении ЭоЭ [17–19]. Среди нежелательных явлений наиболее частым считается кандидоз пищевода (10–16 случаев на 100 пациентов), хотя риск системных эффектов при заглатывании препаратов полностью исключить нельзя, особенно у детей. В этой связи для детей, получающих топические ГКС при лечении ЭоЭ, необходим мониторинг уровня сывороточного кортизола [14].

Нет однозначного мнения в отношении целесообразности диетических рестрикций при ЭоЭ, хотя несомненным их достоинством является абсолютная безопасность [14]. Для больных с ЭоЭ возможны три типа диетических режимов: 1) диета с исключением двух, четырех или шести продуктов; 2) элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования; 3) элементная диета (аминокислотные смеси при неэффективности первых двух).

Элиминационная диета базируется на данных аллергологического тестирования, однако при лечении ЭоЭ она не дает достаточного эффекта [А; 3]¹, демонстрируя эффективность только в половине случаев (45,5%, 95% ДИ 35,4–55,7%), при этом у взрослых реже, чем у детей [20].

Наибольшего эффекта при эмпирических диетах удается достичь, когда из рациона исключаются 6 групп продуктов с высокой аллергенностью (коровье молоко, глютен, морепродукты, орехи, куриное яйцо, соя и бобовые) [А; 3]¹. Метаанализ [20], в ходе которого оценивалась эффективность диетических рестрикций при ЭоЭ, показал отсутствие 100% эффективности в достижении гистологической ремиссии, которая наблюдалась только у трех больных из четырех (72%, 95% ДИ 66–78%) вне зависимости от возраста.

Существенным недостатком такой диеты оказалась низкая приверженность пациентов ее соблюдению. Одновременно выяснилось, что у значительной части (65–85%) пациентов рецидив ассоциируется с употреблением всего лишь 1–2 продуктов [21]. Учитывая вышесказанное, были разработаны новые эмпирические диеты с исключением четырех (коровье молоко, глютен, куриное яйцо, соя и бобовые) и двух (коровье молоко и глютен или коровье молоко и куриное яйцо) групп продуктов. Как и предполагалось, приверженность пациентов таким диетам значительно выше, хотя они оказались менее эффективными, чем диета с исключением шести групп продуктов

(исключение четырех групп продуктов приводило к индукции ремиссии только у половины больных, а при исключении двух — у 40%) [20, 22].

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение одного или двух продуктов (коровье молоко, пшеница, куриное яйцо) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у тех, кто не достиг гистологической ремиссии на фоне более мягкой диеты¹.

В тех редких случаях, когда ремиссии не удается достичь с помощью фармакотерапии и диетических ограничений, больным может быть рекомендована элементная диета с полной заменой пищевых продуктов минимально антигенными специализированными аминокислотными смесями [А; 3]¹. Это позволяет достичь полной гистологической ремиссии у большинства детей и почти у всех взрослых (80–90%) [14, 20, 23].

Существенным недостатком, ограничивающим применение элементарных диет, является горько-соленый вкус аминокислотных смесей. По этой причине, а также из-за необходимости исключения привычной пищи значительная часть взрослых отказывается от соблюдения диеты уже в течение четырех недель, а кормление детей часто становится возможным только через зонд [24]. В этих условиях наиболее реальными являются соблюдение элементарных диет в основном у грудных детей, имеющих резистентную к фармакотерапии выраженную клиническую симптоматику и эозинофильное воспаление слизистой оболочки пищевода, а также комбинация с элиминационными диетами у детей старше года с целью формирования полноценного рациона¹ [14].

Оценка эффективности базисной терапии проводится через 6–12 нед. после начала лечения путем анализа как симптоматики, так и степени эозинофильной инфильтрации биоптатов, забранных при ЭГДС [А; 2]¹ [13, 14].

В некоторых случаях в лечении ЭоЭ находят применение и хирургические методики (эндоскопическая дилатация пищевода, ЭДП), показаниями к которым являются тяжелая дисфагия и эпизоды вклинения пищи в пищевод вследствие его стриктур и/или стеноза. ЭДП проводится только после гистологически подтвержденного снижения активности воспаления [А; 2]¹ [25]. Применение данной манипуляции уменьшает/устраняет проявления дисфагии у 95% пациентов (95% ДИ 90–98%) [26]. При этом, по данным нескольких авторов, риск перфорации пищевода минимален (<1%), а летальные исходы зарегистрированы не были [25, 26].

При лечении ЭоЭ потенциально возможно применение биологических препаратов. Подтверждена эффективность и безопасность биологической терапии моноклональными антителами к общей для ИЛ-4 и ИЛ-13 α -субъединице рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4R α) (дупилумаб) [С; 3]¹. В клинических исследованиях у детей и взрослых с ЭоЭ этот препарат по сравнению с плацебо существенно уменьшал дисфагию, эозинофильную инфильтрацию, маркеры Th2-воспаления и аномальные эндоскопические особенности [27, 28]. На сегодняшний день дупилумаб не зарегистрирован в РФ.

Требуются дальнейшие исследования для получения доказательных данных об эффективности биологической терапии другими препаратами (моноклональные антитела к ИЛ-5, ИЛ-5R α , ИЛ-14)¹.

Поиск новых препаратов для лечения ЭоЭ не прекращается. Обнаружено, что снижению уровня эозинофилии

слизистой пищевода способствуют антагонисты молекулы, гомологичной рецептору хемоаттрактанта, экспрессируемой на Th2-клетках (CRTH2) [29]. В качестве мишеней для лечения ЭоЭ апробируются: трансмембранный рецептор Siglec-8, экспрессируемый на поверхности эозинофилов, базофилов и тучных клеток и влияющий на степень выраженности повреждения тканей, обусловленного влиянием данных клеток; рецептор сфингозин-1-фосфата (S1P), экспрессируемый на поверхности лимфоцитов и вовлеченный в их рециркуляцию; TFP- β , способствующий ремоделированию стенки пищевода при ЭоЭ; тимический стромальный лимфопоэтин, ответственный за Th2-поляризацию; и др. [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях роста распространенности ЭоЭ во всех возрастных категориях следует усилить настороженность относительно данной патологии у специалистов различного профиля. В первую очередь внимание должно быть сосредоточено на больных с дисфагическими расстройствами при наличии у пациента атопической патологии. Своевременное выявление и правильная терапия ЭоЭ позволяет предотвратить/уменьшить ремоделирование и фиброзные изменения в пищеводе, что поможет значительно улучшить качество жизни этой группы пациентов.

Литература / References

- Lam A.Y., Ma C., Lee J.K., Bredenoord A.J. Eosinophilic esophagitis: New molecules, better life? *Curr Opin Pharmacol.* 2022;63:102183. DOI: 10.1016/j.coph.2022.102183.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(6):84–98. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98.
- Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(6):84–98 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98.
- Arias Á., Pérez-Martínez I., Tenías J.M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3–15. DOI: 10.1111/apt.13441.
- Ираклионова Н.С., Туркина С.В., Белан Э.Б. Эозинофильный эзофагит: этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Лекарственный вестник.* 2017;3(67):42–53.
- Iraklionova N.S., Turkina S.V., Belan E.B. Eosinophilic esophagitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *lekarstvennyj vestnik.* 2017;3(67):42–53 (in Russ.).
- González-Cervera J., Arias Á., Redondo-González O. et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):582–590.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.006.
- Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(2):50–72. DOI: 10.17116/dokgastro2019802150.
- Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2019;8(2):50–72 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019802150.
- Prematta T., Kunselman A., Ghaffari G. Comparison of Food and Aeroallergen Sensitivity between Adults and Children with Eosinophilic Esophagitis. *J Aller Ther.* 2011;S3:001. DOI: 10.4172/2155-6121.S3-001.

8. Papadopoulou A., Dias J.A. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr.* 2014;2:129. DOI: 10.3389/fped.2014.00129.
9. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит: учебное пособие для врачей. М.: АИСПИ РАН; 2013.
- Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. Eosinophilic esophagitis. A training manual for doctors. M.: AISPI RAN; 2013 (in Russ.).
10. D'Alessandro A., Esposito D., Pesce M. et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):150–158. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
11. Hill D.A., Spergel J.M. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(2):9. DOI: 10.1007/s11882-015-0592-3.
12. Sorge A., Masclee G.M.C., Bredenoord A.J. Endoscopic Diagnosis and Response Evaluation in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Curr Treat Options Gastro.* 2023;21:256–271. DOI: 10.1007/s11938-023-00428-y.
13. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E. et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut.* 2022;71(8):1459–1487. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326.
14. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(1):58–83. DOI: 10.17116/dokgastro2019801158.
- Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M. et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology.* 2019;8(1):58–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019801158.
15. Захарова И.Н., Османов И.М., Пампура А.Н. и др. Эозинофильный эзофагит: все еще трудно и редко диагностируемое состояние. Клинический случай. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021;1:57–62. DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200838.
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pampura A.N. et al. Eosinophilic esophagitis: still a difficult condition to diagnose. Case report. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2021;1:57–62 (in Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2021.1.200838.
16. Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С. и др. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикостероидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и мета-анализ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):27–37. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37.
- Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S. et al. Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):27–37 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37.
17. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525.
18. Dellon E.S., Woosley J.T., Arrington A. et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):65–73.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.014.
19. Straumann A., Lucendo A.J., Miehle S. et al. Budesonide orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1672–1685.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039.
20. Arias A., González-Cervera J., Tenias J.M., Lucendo A.J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639–1648. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.006.
21. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J. et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1093–1099. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.023.
22. Wolf W.A., Jerath M.R., Sperry S.L.W. et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(8):1272–1279. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.034.
23. Lucendo A.J. Meta-analysis-based guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2015;17(10):464. DOI: 10.1007/s11894-015-0464-y.
24. Peterson K.A., Byrne K.R., Vinson L.A. et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):759–766. DOI: 10.1038/ajg.2012.468.
25. Lucendo A.J., Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):226–232. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000442.
26. Moawad F.J., Molina-Infante J., Lucendo A.J. et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(2):96–105. DOI: 10.1111/apt.14123.
27. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D. et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults with Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):111–122.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.042.
28. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. A phase 3, randomized, 3-Part Study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from Part A. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(1):LB3.
29. Straumann A., Hoesli S., Bussmann C. et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2013;68(3):375–385. DOI: 10.1111/all.12096.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белан Элеонора Борисовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2674-4289.

Тибирькова Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0972-5238.

Контактная информация: Белан Элеонора Борисовна, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.02.2024.

Поступила после рецензирования 12.03.2024.

Принята в печать 28.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Eleonora B. Belan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergy and Immunology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2674-4289.

Elena V. Tibir'kova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Allergy and Immunology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0972-5238.

Contact information: Eleonora B. Belan, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 21.02.2024.

Revised 12.03.2024.

Accepted 28.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6

Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите

Н.В. Колесникова, Е.Ф. Филиппов

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В течение последних десятилетий хронический эндометрит (ХЭ) привлекает внимание ученых и специалистов по лечению бесплодия из-за его потенциальной связи с репродуктивными проблемами. Патогенез ХЭ традиционно связывают с нарушением комменсальной микрофлоры эндометрия и с патогенной микрофлорой, проникающей в матку восходящим путем через цервикальный канал. Необходимым условием сохранения репродуктивного здоровья женщины является баланс взаимоотношений между микрофлорой и локальным иммунитетом эндометрия, однако до настоящего времени не сформулирована единая концепция иммунопатогенеза бесплодия, ассоциированного с хроническим воспалением эндометрия, что не позволяет полностью решить репродуктивные проблемы, возникающие при данной патологии. Анализ данных современной научной литературы о связи ХЭ с бесплодием и репродуктивными потерями свидетельствует о необходимости расширения представлений о роли иммунных нарушений в патогенезе данного заболевания и о возможности оптимизации методов диагностики ХЭ с помощью показателей локального и системного иммунитета. В связи с этим целью настоящего обзора явилось обобщение данных современной мировой литературы о локальном иммунитете эндометрия в норме и при его хроническом воспалении, а также об иммунологических механизмах бесплодия, ассоциированного с ХЭ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндометрий, локальный иммунитет, системный иммунитет, хронический эндометрит, бесплодие, репродуктивные потери.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Колесникова Н.В., Филиппов Е.Ф. Иммунологические аспекты бесплодия при хроническом эндометрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):155–162. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.

Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis

N.V. Kolesnikova, E.F. Filippov

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past decades, chronic endometritis (CE) has been the focus of scientists and infertility specialists due to its potential association with reproductive disorders. The pathogenesis of CE is conventionally associated with the impairment of endometrial commensal microbiota and pathogenic microflora entering the uterus through the cervical canal. A necessary prerequisite for preserving female reproductive health is the balance between the microbiota and local immunity of the endometrium. To date, no unified concept of the immunopathogenesis of infertility associated with CE has been established, which precludes the ability to fully resolve reproductive disorders arising from this condition. An analysis of current published data on the association between CE and infertility and reproductive losses illustrates the necessity to expand the ideas about the role of immune disorders in the pathogenesis of CE and the possibility of optimizing diagnostic tools for CE using local and systemic immunity indicators. In light of the aforementioned considerations, the aim of this paper is to provide a comprehensive review of recent published data on the local immunity of the endometrium in both healthy and chronically inflamed states, as well as to elucidate the immunological mechanisms underlying infertility associated with CE.

KEYWORDS: endometrium, local immunity, systemic immunity, chronic endometritis, infertility, reproductive losses.

FOR CITATION: Kolesnikova N.V., Filippov E.F. Immunologic aspects of infertility in chronic endometritis. Russian Medical Inquiry. 2024;8(3):155–162 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-6.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометрий представляет собой специализированную совокупность клеток, подвергающихся циклической трансформации в течение овариально-менструального цикла (ОМЦ) под воздействием половых стероидных гормонов — эстрадиола и прогестерона [1]. Хронический эндометрит (ХЭ) характеризуется поверхностными очаговыми изменениями эндометрия с нарушением созревания эпителиальных и стромальных клеток и повышенной инфильтрацией эндометрия плазматическими клетками (ПК) [2]. О связи ХЭ с репродуктивными проблемами свидетельствует его наличие у 15% бесплодных женщин, прошедших циклы экс-

тракорпорального оплодотворения (ЭКО), у 42% пациенток с неудачами имплантации [3], а также у 57,8% женщин с тремя или более привычными невынашиваниями беременности в прошлом [4]. Систематизация и анализ данных современной научной литературы о связи ХЭ с инфертильностью демонстрируют необходимость оптимизации методов скрининга ХЭ перед проведением ЭКО с целью улучшения репродуктивных исходов [5].

Благодаря появлению методов секвенирования в настоящее время опровергнута ранее сформулированная гипотеза о «стерильной матке» и в патогенезе ХЭ доказана роль аномальной пролиферации условно-пато-

генных бактерий микробиоты эндометрия (*Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp.) [6], а также восходящих по цервикальному каналу инфекционных патогенов [7]. Об активном взаимодействии микробиоты эндометрия и факторов локального иммунитета свидетельствует то, что микробы-комменсалы не только защищают эндометрий от инфекции, конкурируя с патогенными бактериями, но и взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками эндометрия, способствуя их развитию, созреванию и функционированию; а иммунокомпетентные клетки не только обеспечивают иммунную защиту от генетически чужеродных клеток, но и усиливают барьерную функцию эндометрия, способствуя его ангиогенезу и репарации [8]. Между тем сегодня появляется все больше сведений о том, что дисбиоз эндометрия и инфекционные патогены являются лишь триггерами патогенеза ХЭ, тогда как первостепенная патогенетическая роль принадлежит нарушениям локального иммунитета эндометрия [9], что подтверждается наличием иммунного дисбаланса эндометрия в отсутствие инфекционных патогенов и признаков дисбиоза эндометрия у некоторых бесплодных пациенток с ХЭ [10]. Кроме того, о роли иммунопатогенеза в развитии хронического воспаления эндометрия свидетельствуют гистологически обнаруживаемые в биоптатах эндометрия ПК, признанные сегодня «золотым стандартом» диагностики ХЭ, а также выраженная инфильтрация эндометрия воспалительными клетками врожденного иммунитета, что зачастую снижает точность данного эталонного метода [11].

Вышеизложенное явилось основанием к поиску и систематизации результатов клинко-экспериментальных исследований особенностей локального иммунитета эндометрия в физиологических условиях (фазы ОМЦ, физиологическая беременность), а также его взаимосвязи с ХЭ и развитием infertility.

ЛОКАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ЭНДОМЕТРИЯ В НОРМЕ

Строго контролируемое воспаление эндометрия является ключевым механизмом физиологических процессов, связанных с репродукцией (менструация, овуляция, имплантация и беременность), что подтверждается физиологической инфильтрацией эндометрия нейтрофильными гранулоцитами (НГ) [12, 13]. Присутствие иммунокомпетентных клеток и гуморальных иммунных факторов в эндометрии необходимо для защиты от инфекционных патогенов при их проникновении в полость матки восходящим путем через цервикальный канал, а также для полноценной реализации процесса имплантации и развития эмбриона при физиологической беременности [14]. Кроме НГ в нормальной эндометрии присутствуют и другие виды клеток врожденного иммунитета — макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), тучные клетки, естественные лимфоциты-киллеры эндометрия матки (mNK), а также некоторое количество Т- и В-лимфоцитов адаптивного иммунитета (см. рисунок).

Количество, тип и активация клеток локального иммунитета эндометрия во многом зависят от гормонального фона [16], а также от нормальной микрофлоры матки [17], взаимодействующей с клетками врожденного иммунитета через их Toll-подобные рецепторы (TLR) [18]. Так, преобладающие лактобактерии микробиоты эндометрия способны усиливать фагоцитарную функцию лейкоцитов и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками и их цитотоксичность [18, 19]. При этом нормальная микробиота обеспечивает прочность эпителиального барьера эндометрия, включающего внутриэпителиальные лимфоциты, а также антимикробные пептиды (АМП) и секреторный IgA в поверхностном слое слизи, что предотвращает прямой контакт патогенов с эпителием и оказывает бактерицидное действие на резидентные бактерии [20].

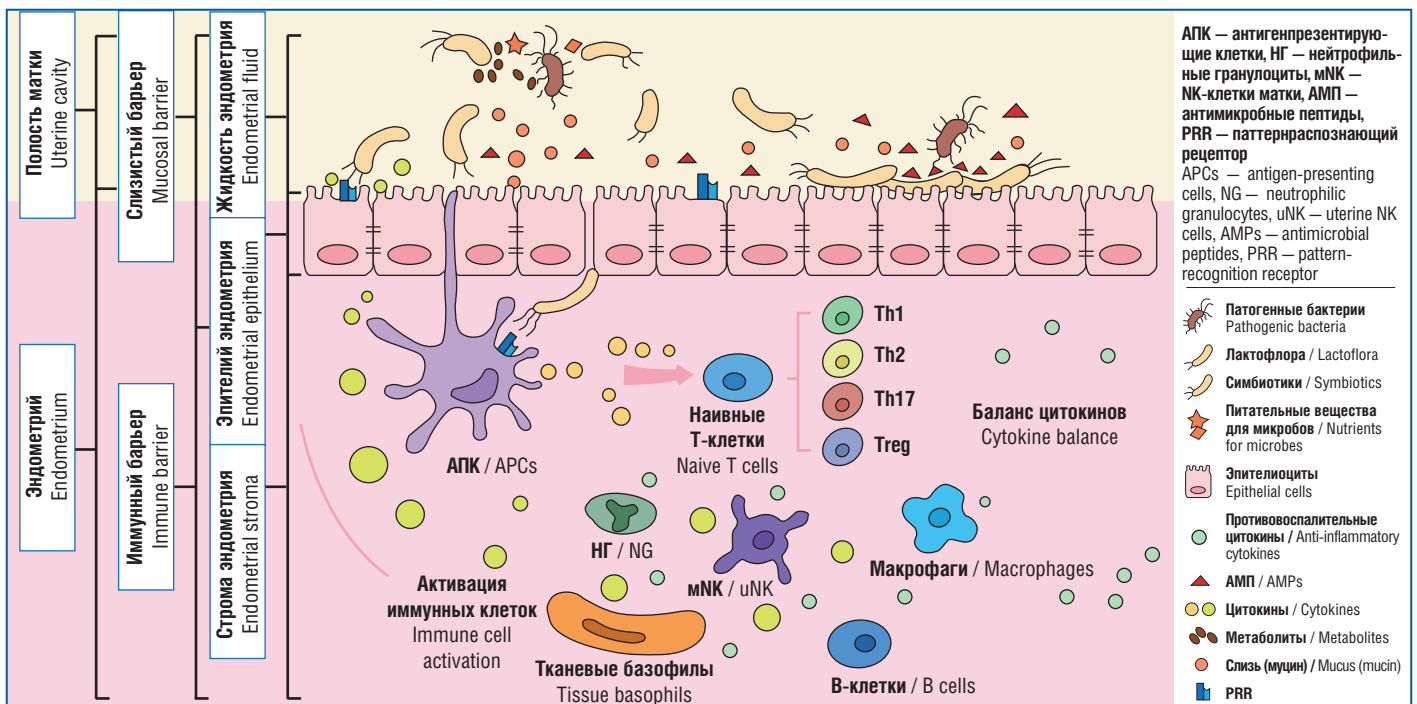


Рисунок. Локальный иммунитет эндометрия [15]

Figure. Local immunity of the endometrium [15]

Среди клеток врожденного иммунитета эндометрия наиболее многочисленны НГ, которые постепенно созревают в пролиферативной и секреторной фазах ОМЦ, обеспечивая иммунную защиту при распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) патогенных бактерий и паттернов тканевого повреждения (DAMPs), а также участвуют в ремоделировании эндометрия, децидуализации и имплантации трофобласта при физиологической беременности [21]. Максимальное увеличение в эндометрии числа НГ в поздней секреторной фазе ОМЦ обусловлено прогрессирующим повышением концентрации их основного хемокина — IL-8, который достигает максимума в менструальной фазе цикла [22]. При этом на фоне выраженного снижения уровней прогестерона и эстрадиола вследствие регрессии желтого тела эластаза нейтрофилов способствует повреждению и десквамации функционального слоя эндометрия, а при проникновении инфекционных патогенов через поврежденный эпителиальный барьер НГ обеспечивают противомикробную защиту, вовлекая в этот процесс МФ и совместно осуществляя фагоцитоз патогенов и продуцируя провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-12 и TNF- α) [23, 24].

Активность мононуклеарных фагоцитов (МНФ) в слизистой оболочке матки, достигающих 10% от общего числа лейкоцитов, также подчинена гормональным влияниям эстрадиола и прогестерона: эстрогены активируют МНФ через специфические рецепторы, а при отсутствии таковых к прогестерону стимуляция МНФ осуществляется через рецепторы к глюкокортикоидам [16, 25]. Продуцируемый активированными МФ IL-1 β усиливает продукцию АМП (β -дефензины-2) эпителием эндометрия [26], а IFN- γ и TGF- β участвуют в локальном иммунитете матки и в процессе ее децидуализации при физиологической беременности [27].

Известно, что физиологические циклические изменения ДК эндометрия важны для локальных регуляторных механизмов, связанных с менструальной фазой ОМЦ и имплантацией, а их нарушения могут способствовать развитию инфертильности [28]. Как наиболее эффективные антипрезентирующие клетки барьерных тканей, ДК в эндометрии также находятся под влиянием эстрогенов, которые увеличивают их содержание в пролиферативной фазе ОМЦ [29], а в процессе децидуализации способствуют формированию их толерогенного фенотипа, отличающегося сниженной экспрессией костимулирующих молекул (CD83 и CD86) и повышенной экспрессией TLR3- и TLR4-рецепторов врожденного иммунитета [30, 31].

Роль тучных клеток в локальном иммунитете эндометрия связана с их высвобождаемыми протеазами — трипсином и химотрипсином, участвующими в активации воспаления, в то время как секретируемые продукты метаболизма арахидоновой кислоты, гистамин, гепарин, а также различные провоспалительные цитокины и факторы роста могут участвовать в патогенезе отека эндометрия при ХЭ [32].

Одну из популяций лимфоцитов в эндометрии составляют НК-клетки с повышенной экспрессией CXCR3-рецепторов к хемокину (CXCL10 и CXCL11), повышенный уровень которых в эндометрии является следствием стимулирующего влияния эстрадиола и прогестерона [33]. По современным представлениям НК-клетки являются разновидностью трех классов лимфоцитов врожденного иммунитета (innate lymphocyte cells, ILC): к первому классу относят ILC1

и НК-клетки, ко второму — ILC2, а к третьему — ILC3 и клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTi) [34]. При этом в лютеиновой фазе ОМЦ популяция ILC1 в эндометрии отсутствует, содержание ILC2 незначительно снижено, тогда как ILC3 обнаруживаются в достаточно большом количестве [35]. Между тем повышенное содержание отдельных популяций ILC и изменения их секреторного профиля, зависящие от микроокружения, свидетельствуют об их значимой патогенетической роли в развитии осложнений беременности [36].

В пролиферативной фазе ОМЦ у здоровых женщин репродуктивного возраста CD56-позитивные мНК составляют лишь 2% от всех лейкоцитов эндометрия, во время поздней секреторной фазы ОМЦ их число возрастает до 17%, тогда как в конце I триместра физиологической беременности эта популяция доминирует среди лейкоцитов эндометрия, составляя более 70%. Однако особенностью мНК при физиологической беременности является снижение их цитотоксической активности до полного подавления начиная с ранней стадии физиологической беременности, что создает благоприятную среду для имплантации [37]. Кроме того, вырабатывая ряд цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-10, TGF- β 1), мНК регулируют инвазию трофобластов и участвуют в ремоделировании сосудов матки при гестационном процессе [38].

Несмотря на относительную редуцированность лимфоцитов адаптивного иммунитета в эндометрии, они выполняют важные функции и имеют своеобразный субпопуляционный состав. Так, если среди Т-лимфоцитов периферической крови в норме превалирует популяция CD4⁺Т-клеток-хелперов, то среди CD3⁺Т-клеток эндометрия популяция Т-хелперов составляет лишь 33%, а преобладают цитотоксические CD8⁺Т-клетки (66%), которые у небеременных женщин репродуктивного возраста в норме поддерживают активность цитолиза на пролиферативной стадии ОМЦ, а на ранних сроках гестации цитотоксическая активность CD8⁺Т-киллеров снижается для поддержания иммунной толерантности к фетальным антигенам, но сохраняется их способность вызывать иммунный ответ на инфекционные патогены [39].

Несмотря на низкое содержание Т-хелперов в эндометрии, их субпопуляционный состав весьма разнообразен: Th1 составляют 5–30%, Th2 — 5%, Treg — 5% и Th17 — 2% [40]. При этом Th2-цитокины участвуют в индукции иммунологической толерантности во время беременности, тогда как провоспалительный TNF- α , секретируемый наиболее многочисленными Th1, может усиливать воспаление с нарушением имплантации эмбриона, а патологическое увеличение соотношения Th1 и Th2 может привести к нарушению секреции эстрогенов и прогестерона с последующим функциональным нарушением рецептивности эндометрия [41].

Между тем регуляторные CD4⁺CD25⁺Т-хелперы с иммуносупрессивной активностью (Treg), эффективно подавляя синтез IFN- γ и TNF- α Th1-клетками, а также ограничивая цитотоксическую активность Т- и НК-клеток, поддерживают необходимую иммунную толерантность при физиологической беременности [42], чем объясняется их повышенное содержание в эндометрии при неосложненном гестационном процессе [43]. Представляют интерес данные и о том, что наиболее высокий уровень Treg в периферической крови наблюдается в поздней фолликулярной фазе ОМЦ, т. е. на пике продукции эстро-

генов [44], тогда как в эндометрии их максимальное содержание имеет место в лютеиновую фазу, совпадая с пиком продукции прогестерона [45].

T-хелперы 17-го типа (Th17) представляют собой субпопуляцию провоспалительных T-хелперных клеток, участвующих в индукции иммунного ответа, направленного против внеклеточных микробов, однако известно, что их повышенное содержание и чрезмерная активность в матке препятствуют формированию иммунной толерантности во время беременности [46]. Таким образом, двойственная роль Th17 в эндометрии при беременности заключается в том, что в период до имплантации эмбриона их деятельность направлена на его защиту от инфекционных патогенов путем создания неблагоприятной среды для микробов внутри содержимого маточной трубы и полости матки, тогда как активированные Th17, проявляя агрессивность в отношении трофобласта, играют негативную роль в процессе имплантации [47].

Что касается В-лимфоцитов, то в норме эти клетки в эндометрии встречаются в ограниченном количестве (менее 1%), но в результате их пролиферации и дифференцировки образуются ПК, обеспечивающие локальный гуморальный иммунный ответ на патогены [48].

Таким образом, иммунная система эндометрия, адаптированная к фазам ОМЦ, уникальна по сравнению с локальным иммунитетом других барьерных тканей, однако проникновение патогенных бактерий в эндометрий существенно ослабляет барьерную функцию слизистой оболочки матки, вызывает нарушение иммунного реагирования на местном уровне, тем самым способствуя патологическим воспалительным изменениям в эндометрии.

Локальный иммунитет при хроническом воспалении эндометрия

В отличие от физиологического иммунного воспаления эндометрия, связанного с ОМЦ, в условиях нарушения имплантации при маточной форме бесплодия наблюдается избыточное воспаление (фенотип ХЭ) и аутоиммунное воспаление (пролиферативный фенотип) [49]. ХЭ представляет собой инфекционно-воспалительный процесс, сопровождающийся нарушением структуры и функции эндометрия и приводящий к инфертильности, невынашиванию беременности и неудачным попыткам ЭКО [50]. При этом декомпенсация регуляторных механизмов иммунного гомеостаза, поддерживающая персистенцию локального инфекционного процесса, является следствием длительной стимуляции иммунокомпетентных клеток эндометрия инфекционным возбудителем [51].

Наряду с тем, что при ХЭ общее число Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и Т-киллеров (CD8⁺), а также соотношение CD4⁺ и CD8⁺ не отличаются от этих показателей у здоровых женщин, увеличение числа моноцитов/макрофагов (CD14⁺), mNK (CD56⁺) и активированных Т-клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза (CD95) в пролиферативной фазе ОМЦ, является прогностически неблагоприятным фактором для имплантации и нормального развития трофобласта при гестационном процессе [14, 51].

Известно, что развитие ХЭ сопровождается патологической инфильтрацией эндометрия ПК, образующимися из В-клеток после проникновения патогенных бактерий в эндометрий и под влиянием хемокинов CXCL13, CXCL1 [2]. Выявленная связь между ХЭ и усилением экс-

прессии CXCL13 и CXCL1 в эндометрии позволяет предположить патогенетическую роль данных хемокинов при ХЭ, заключающуюся в избирательном рекрутировании в эндометрий циркулирующих В-лимфоцитов, играющих ключевую роль в поддержании хронического воспаления [50]. В этой связи CD20⁺В-лимфоциты в эндометрии являются высокочувствительным и высокоспецифичным информативным биомаркером ХЭ, иммуногистохимическое определение которого повышает вероятность выявления ХЭ на ранней клинической стадии, а их количественная оценка используется для диагностики и контроля эффективности лечения заболевания. При этом пороговым диагностическим уровнем CD20⁺В-лимфоцитов в эндометрии является в 5 раз большее их количество (5 кл/5 мм²), чем в норме, а также обнаружение в эндометрии 1 кл/5 мм² ПК, несущих специфический рецептор CD138 [52].

Наряду с этим при ХЭ усиливается продукция плазмацидами IgM, IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2 [53], что может привести к ослаблению локального иммунитета (ввиду его функциональной перегруженности), аутоиммунному повреждению эндометрия со снижением его рецептивности и, как следствие, к нарушению процессов плацентации, инвазии и формирования хориона как важной причине репродуктивных потерь и бесплодия [54, 55]. Кроме того, известно, что цитокины, продуцируемые В-клетками (IL-6, IL-10, GM-CSF, IL-17), способствуют персистенции хронических воспалительных заболеваний эндометрия [56].

Поскольку одним из наиболее важных условий физиологической беременности является баланс Th17 и Treg [57], то отмечаемое при ХЭ нарушение функции Treg (снижение синтеза TGF- β и IL-10) сопровождается воспалением эндометрия, его фиброзом и неудачами имплантации эмбрионов [58].

Наряду с этим при ХЭ снижена продукция IL-11, способствующего индуцированной прогестероном децидуализации стромальных клеток эндометрия [59], продукция CCL-хемокинов, привлекающих из плазмы NK-клетки, продуцирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимый для ремоделирования спиральных артерий матки и поддерживающий имплантацию трофобласта [60].

Поскольку дисбаланс цитокинов является самостоятельным фактором, способствующим нарушениям плацентации, инвазии и формирования хориона [54], важно отметить, что при ХЭ наблюдается сдвиг баланса противовоспалительных цитокинов Treg (IL-10 и TGF- β 1) в сторону провоспалительных цитокинов Th17 (IL-17) [58], а также локальное высвобождение провоспалительных медиаторов (NO, IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF- α), факторов роста и хемокинов, что формирует в эндометрии особую воспалительную микросреду, располагающую даже к онкогенезу [61]. О роли гиперпродукции провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка в развитии бесплодия при ХЭ свидетельствуют также данные об их способности усиливать образование активной протромбиназы, приводящей к тромбозам, обуславливающим прерывание беременности на ее начальном этапе, и к первичной плацентарной недостаточности [62].

Важную роль в повреждении клеток эндометрия при ХЭ играют активированные фагоцитирующие клетки врожденного иммунитета (НГ и МНФ): секретируемые ими при фагоцитозе провоспалительные цитокины запускают процесс перекисного окисления липидов [63, 64], а белки гранул, ядра и цитоплазмы в составе модифицированного хрома-

тина при чрезмерном нетозе повреждают клетки эндометрия и усиливают воспалительный процесс [65].

Особая роль в патогенезе ХЭ принадлежит TLR-4-рецепторам как сигнальным трансдукторам врожденного иммунного ответа на патогены, поскольку TLR4-зависимая активация внутриклеточного NF- κ B-пути активации способствует изменениям воспалительного характера [66]. В этой связи резкое увеличение экспрессии TLR4 на клетках эндометрия и уровня внутриклеточной мРНК TNF- α и IL-1 β пропорционально прогрессированию ХЭ позволяет считать перспективными данные показатели как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения ХЭ [67].

Известно, что характер изменения иммунореактивности эндометрия зависит от морфологического типа ХЭ. Так, при гиперпластическом типе ХЭ наблюдается наиболее выраженная иммунодепрессия, которая характеризуется микробной персистенцией, лимфо- и моноцитопенией и подавлением бактерицидной активности фагоцитов; при гипопластическом варианте ХЭ снижение IgM- и IgA-антителогенеза, цитотоксичности мNK и микробицидной функции НГ сочетается с проапоптотической активностью иммунных клеток; при смешанном типе ХЭ наблюдаются гиперреактивность фагоцитарной и микробицидной активности лейкоцитов, повышенный IgM-антителогенез и увеличение числа CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-лимфоцитов [68]. В этой связи интерес представляет недавно предложенный дифференцированный подход к диагностике ХЭ на основе комбинации провоспалительных маркеров локального иммунитета эндометрия с морфологически-

ми и рецептивными критериями [69]. Для верификации ХЭ авторами использованы в качестве провоспалительных маркеров CD8⁺, CD20⁺, CD4⁺ и CD138⁺ (плазмциты) в биоптатах эндометрия, и по совокупности данных комплексного морфологического исследования эндометрия у пациенток с ХЭ выделены 3 варианта прогноза реализации репродуктивного потенциала (А, В, С) (см. таблицу). Предлагаемый авторами диагностический подход позволяет верифицировать нарушения морфофункционального состояния эндометрия, его влияния на рецепторы к стероидным гормонам, локальный иммунный профиль, ангио- и фиброгенез, что поможет подобрать патогенетически обоснованную терапию, нацеленную на реабилитацию репродуктивной функции пациенток с хроническим воспалением эндометрия [69].

Наряду со сведениями об особенностях локального иммунитета эндометрия при ХЭ современные исследования показывают диагностическую значимость состояния системного иммунитета при бесплодии, ассоциированном с ХЭ. В частности, в периферической крови при ХЭ имеет место увеличение количества CD20⁺B-лимфоцитов, CD8⁺T-лимфоцитов и CD138⁺ПК наряду со снижением содержания CD3⁺T-лимфоцитов, сывороточной концентрации IgM, IgA, IgG и показателей фагоцитарной и микробицидной функции НГ [70].

Обращает на себя внимание также повышенная экспрессия рецепторов к IL-7 (CD127) на CD56^{bright}-NK-клетках периферической крови более чем в 20 раз по сравнению с NK-клетками эндометрия [71].

Таблица. Риск бесплодия при различных вариантах ХЭ [69]

Table. Infertility risk in different types of chronic endometritis [69]

Вариант ХЭ Type of CE	Морфология эндометрия Morphology of endometrium	Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона в железах Expression of estrogen and progesterone receptors in the glands	Локальный иммунитет Local immunity	Риск бесплодия Risk of infertility
Вариант А. Слабовыраженный ХЭ Type A. Mild CE	Соответствие фазе ОМЦ. Мононуклеарная инфильтрация стромы Consistent with the phase of OMC. Mononuclear infiltration of the stroma	Соответствие морфологии Corresponds to morphology	Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 2-3 раза Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 2-3 times	Минимальный Minimal
Вариант В. Умеренно выраженный и/или выраженный ХЭ Type B. Moderate CE	Соответствие фазе ОМЦ, или изменения в пределах одной фазы. Мононуклеарная инфильтрация с крупноочаговыми скоплениями и/или фолликулоподобными инфильтратами. Фибропластические изменения и/или очаговый фиброз стромы Consistent with the phase of OMC, or changes within the same phase. Mononuclear infiltration with large focal clusters and/or follicle-like infiltrates. Fibroplastic changes and/or focal stromal fibrosis	Соответствие морфологии. В стромальном компоненте эндометрия экспрессия снижена Consistent with morphology. Expression in the stromal component of the endometrium is reduced	Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 3-4 раза Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 3-4 times	Существенный Significant
Вариант С. Выраженный ХЭ Type C. Severe CE	Вариабельная гистологическая картина. Мононуклеарная инфильтрация с крупноочаговыми скоплениями и/или фолликулоподобными инфильтратами. Фиброз стромы и склероз сосудов Variable histologic presentation. Mononuclear infiltration with large focal clusters and/or follicle-like infiltrates. Stromal fibrosis and vascular sclerosis	В стромальном компоненте эндометрия экспрессия снижена Expression is reduced in the stromal component of the endometrium	Увеличение количества CD8-, CD20-, CD4-, CD138-клеток в 5 раз и более Increase in the count of CD8-, CD20-, CD4-, CD138-cells by 5 or more times	Высокий High

Обобщая данные о роли локальных иммунных факторов в патогенезе ХЭ, можно заключить, что ХЭ может влиять на женскую фертильность с помощью разных механизмов — от триггерных эффектов измененной микробиоты до воспаления с его вторичными последствиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление эндометрия является ключевой частью его физиологии, отличающейся тонко регулируемым балансом между про- и противовоспалительными механизмами и участвующей во всех репродуктивных процессах. Инфекционные патогены больше не рассматриваются как единственные агенты, вызывающие ХЭ, поскольку нарушение локального иммунитета любой этиологии может привести к ХЭ, ассоциированному с ослаблением противоинфекционного иммунитета и развитием инфертильности.

Целесообразны дальнейшие исследования локального и системного иммунитета при хроническом воспалении эндометрия (с учетом механизмов патологической активации и супрессии иммунитета), которые позволят значительно оптимизировать иммунодиагностику ХЭ с целью улучшения профилактики, диагностики и лечения заболевания и решения проблем инфертильности.

Литература / References

- Paulson R.J. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril.* 2019;111(4):609–610. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.029.
- Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immun.* 2017;79(1):e12782. DOI: 10.1111/aji.12782.
- Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril.* 2004;82:799–804.
- Zolghadri J., Momtahan M., Aminian K. et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:217–220.
- Локшин В.Н., Куценко И.И., Боровиков И.О. и др. Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2023;30(5):15–40. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40.
- Lokshin V.N., Kutsenko I.I., Borovikov I.O. et al. Chronic endometritis and infertility — outcomes of in vitro fertilization (systematic review and meta-analysis). *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2023;30(5):15–40 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40.
- Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Investig.* 2009;68:108–115.
- Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;24(5):69–74.
- Radzinsky V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. Chronic endometritis: modern aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;24(5):69–74 (in Russ.).
- Agostinis C., Mangogna A., Bossi F. et al. Uterine immunity and microbiota: A shifting paradigm. *Front Immunol.* 2019;10:2387. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02387.
- Buzzacarin G., Vitagliano A., Andrisani A. et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a systematic literature review. *Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897–2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.
- Zeng S., Liu X., Liu D., Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2022;152:103637.
- Liu Y., Phil M., Chen X. et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril.* 2018;109:832–839.
- Chen L., Deng H., Cui H. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018;9:7204–7218.
- Maybinand J., Critchley H. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human Reprod Update.* 2015;21:748–761.
- Сухих Г.Т., Шуршалова А.В., Вересова В.Н. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с хроническим эндометритом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006;141(1):113–115.
- Sukhykh G.T., Shurshalina A.V., Veresova V.N. Immunomorphological features of the endometrium in women with chronic endometritis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;141(1):113–115 (in Russ.).
- Zhu N., Yang S., Liu O. et al. The "Iron Triangle" of regulation of uterine microecology: endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol.* 2022;13:928475. DOI: 10.3389/fimmu.2022.928475.
- Vallvé-Juanico J., Houshdaran S., Giudice L.C. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2019;25:564–591. DOI: 10.1093/humupd/dmz018.
- Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. *Front Immunol.* 2020;11:378. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00378.
- Li H., Zang Y., Wang C. et al. The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:609488. DOI: 10.3389/fcimb.2020.609488.
- Azad M.A.K., Sarker M., Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *BioMed Res Int.* 2018;23:8063647. DOI: 10.1155/2018/8063647.
- Molina N.M., Sola-Leyva A., Saez-Lara M.J. et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: Present or future? *Biomolecules.* 2020;10:593. DOI: 10.3390/biom10040593.
- Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:799–809. DOI: 10.1038/nri2653.
- Armstrong G., Maybin J., Murray A. et al. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci Rep.* 2017;7:17416. DOI: 10.1038/s41598-017-17565-x.
- Cousins F.L., Kirkwood P.M., Saunders P.T., Gibson D.A. Evidence for a dynamic role for mononuclear phagocytes during endometrial repair and remodelling. *Sci Rep.* 2016;6:36748. DOI: 10.1038/srep36748.
- Reis Machado J., da Silva M.V., Cavellani C.L. et al. Mucosal immunity in the female genital tract, HIV/AIDS. *BioMed Res Int.* 2014;2014:350195. DOI: 10.1155/2014/350195.
- Яманова М.В., Салмина А.Б. Эндокринное бесплодие: клеточная и молекулярная патология имплантации. М.: Медика; 2009.
- Yamanova M.V., Salmina A.B. Endocrine infertility: cellular and molecular pathology of implantation. M.: Medika; 2009 (in Russ.).
- Pioli P.A., Weaver L.K., Schaefer T.M. et al. Lipopolysaccharide-induced IL-1 beta production by human uterine macrophages up-regulates uterine epithelial cell expression of human beta-defensin 2. *J Immunol.* 2006;176:6647–6655. DOI: 10.4049/jimmunol.176.11.6647.
- Ni N., Li Q. TGFβ superfamily signaling and uterine decidualization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15:84. DOI: 10.1186/s12958-017-03030.
- Schulke L., Manconi F., Markham R., Fraser I.S. Endometrial dendritic cell populations during the normal menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2008;23:1574–1580. DOI: 10.1093/humrep/den030.
- Worbs T., Hammerschmidt S.I., Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30–48. DOI: 10.1038/nri.2016.116.
- Gori S., Soczewski E., Fernández L. et al. Decidualization process induces maternal monocytes to tolerogenic IL-10-Producing dendritic cells (DC-10). *Front Immunol.* 2020;11:1571. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01571.
- Laganà A.S., Garzon S., Götte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
- Menzies F.M., Shepherd M.C., Nibbs R.J., Nelson S.M. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 2011;17:383–396. DOI: 10.1093/humupd/dmq053.

33. Sentman C.L., Meadows S.K., Wira C.R., Eriksson M. Recruitment of uterine NK cells: induction of CXC chemokine ligands 10 and 11 in human endometrium by estradiol and progesterone. *J Immunol.* 2004;173(11):6760–6766. DOI: 10.4049/jimmunol.173.11.6760.
34. Spits H., Artis D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(2):145–149.
35. Doisne J.M., Balmas E., Boulouvar S. et al. Composition, development, and function of uterine innate lymphoid cells. *J Immunol.* 2015;195(8):3937–3945. DOI: 10.4049/jimmunol.1500689.
36. Михайлова В.А. Лимфоциты врожденного иммунитета эндометрия и децидуальной оболочки. *Иммунология.* 2019;40(3):83–92. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-1.
- Mikhailova V.A. Lymphocytes of innate immunity of the endometrium and decidual membrane. *Immunology.* 2019;40(3):83–92 (in Russ.). DOI: 10.24411/0206-4952-2019-1.
37. Faas M.M., de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* 2017;56:44–52. DOI: 10.1016/j.placenta.2017.03.001.
38. Soares M.J., Chakraborty D., Kubota K. et al. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int J Dev Biol.* 2014;58:247–259. DOI: 10.1387/ijdb.140083ms.
39. Van der Zwan A., Bi K., Norwitz E.R. et al. Mixed signature of activation and dysfunction allows human decidual CD8+ T cells to provide both tolerance and immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:385–390. DOI: 10.1073/pnas.1713957115.
40. Tilburgs T., Claas F.H., Scherjon S.A. Elsevier trophoblast research award lecture: unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy. *Placenta.* 2010;31:82–86. DOI: 10.1016/j.placenta.
41. Lu X., Cui J., Cui L. et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10:214. DOI: 10.1186/s13287-019-1313-y.
42. Inada K., Shima T., Ito M., Ushijima A. Helios-Positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.* 2015;107:10–19. DOI: 10.1016/j.jri.2014.09.053.
43. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S. et al. Elevated preconception CD56+16+ and / or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:394–403. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01018.x.
44. Arruvito L., Sanz M., Banham A.H., Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T-cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol.* 2007;178:2572–2578. DOI: 10.4049/jimmunol.178.4.2572.
45. Хонина Н.А., Селедцова Н.В., Тихонова М.В. и др. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови и эндометриальной ткани в динамике менструального цикла. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2012;3(85):208–211.
- Honina N.A., Seledtsova N.V., Tikhonova M.V. et al. The content of regulatory T cells in peripheral blood and endometrial tissue in the dynamics of the menstrual cycle. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences.* 2012;3(85):208–211 (in Russ.).
46. Zhu Chen X., Liu M., Yuan Y. et al. Treg/Th17 cell imbalance and IL-6 profile in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Reprod Sci.* 2017;24:882–890. DOI: 10.1177/1933719116670517.
47. Wang W., Sun N., Gilman-Sachs A., Kwak-Kim J. Profiles of T helper (Th) cells during pregnancy and habitual pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol.* 2020;11:2025. DOI: 10.3389/fimmu.2020.0202.
48. Calame K.L., Lin K.-I., Tunyapline C. Regulatory mechanism that determine the development and function of plasma cells. *Ann Rev Immunol.* 2003;21:205–209. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141138.
49. Полина М.Л., Радзинский В.Е., Михалева Л.М. и др. Иммунологические аспекты нарушений имплантации при маточной форме бесплодия. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11:6–17. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17.
- Polina M.L., Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M. et al. Immunological aspects of implantation disorders in the uterine form of infertility. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2023;11:6–17 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-6-17.
50. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:410–415. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2011.01051.x.
51. Базина М.И., Сыромятникова С.А., Егорова А.Т., Кириченко А.К. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;2:62–66.
- Bazina M.I., Syromyatnikova S.A., Egorova A.T., Kirichenko A.K. Immunomorphological features of the endometrium in women with reproductive disorders. *Siberian Medical Review.* 2013;2:62–66 (in Russ.).
52. Эллиниди В.Н., Хромов-Борисов Н.Н., Феоктистов А.А. и др. CD20+В-лимфоциты — высокоинформативный биомаркер для ранней диагностики хронического эндометрита. *Медицинская иммунология.* 2019;21(3):451–456. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456.
- Ellinidi V.N., Khromov-Borisov N.N., Feoktistov A.A. et al. CD20+B lymphocytes are a highly informative biomarker for early diagnosis of chronic endometritis. *Medical immunology.* 2019;21(3):451–456 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-451-456.
53. Kitaya K., Tada Y., Hayashi T. et al. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72:386–391. DOI: 10.1111/aji.12277.
54. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2017;2:56–63.
- Kozyreva E.V., Davidyant L.Yu., Kochetova V.V. Chronic endometritis in the aspect of infertility and miscarriage. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal.* 2017;2:56–63 (in Russ.).
55. Liang Y., Wen Y., Wei Y. et al. Mechanism of chronic endometritis affecting reproductive prognosis. *Chin J Pract Gynecol Obstetrics.* 2020;36:1214–1218. DOI: 10.19538/j.fk2020120121.
56. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:623–632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
57. Polese B., Griselet V., Arakioti E. et al. The endocrine milieu and CD4 T-lymphocyte polarization during pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:106. DOI: 10.3389/fendo.2014.00106.
58. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17:2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
59. Dimitriadis E., Menkhorst E., Salamonsen L.A., Paiva P. Review: LIF and IL11 in trophoblast-endometrial interactions during the establishment of pregnancy. *Placenta.* 2010;31 Suppl:S99–104. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.12.027.
60. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69:509–517. DOI: 10.1111/aji.12076.
61. Qu X., Tang Y., Hua S. Immunological approaches towards cancer and inflammation: a cross talk. *Front Immunol.* 2018;9:563. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00563.
62. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л. и др. Хронический эндометрит: Клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. *Уральский медицинский журнал.* 2014;4(118):47–52.
- Kazachkova E.A., Khelashvili I.G., Kazachkov E.L. et al. Chronic endometritis: Clinical and morphological characteristics and features of endometrial receptivity. *Ural Medical Journal.* 2014;4(118):47–52 (in Russ.).
63. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет.* 2018;7:45–49.
- Manukhin I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu. Chronic endometritis and miscarriage. *Medical advice.* 2018;7:45–49 (in Russ.).
64. Teng T.S., Ai-ling J., Xin-Ying J., Yan-Zhang L. Neutrophils and immunity: From bactericidal action to being conquered. *J Immunol Res.* 2017;9671604:1–14. DOI: 10.1155/2017/9671604.
65. Li H., Liu L., Wang J., Zhao W. The new role of neutrophil extracellular traps in endometritis. *Front Immunol.* 2023;14:1153851. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153851.

66. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;1:224–229. Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of reproductive dysfunction. *Bulletin of new medical technologies*. 2013;1:224–229 (in Russ.).

67. Yu J., Li L., Xie J. et al. The Toll-like receptor-4 pathway is necessary for the pathogenesis of chronic human endometritis. *Exp Ther Med*. 2014;8(6):1896–1900. DOI: 10.3892/etm.2014.1990.

68. Марченко Л.А., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. Клинические и микробиологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;2:45–52. Marchenko L.A., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. Clinical and microbiological aspects of chronic endometritis in women of reproductive age. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;2:45–52 (in Russ.).

69. Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Хронический эндометрит — затянувшаяся дискуссия. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(2):142–152. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.

Tolibova G.H., Tral T.G. Chronic endometritis is a protracted discussion. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):142–152 (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-142-152.

70. Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В. и др. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2012;3(85):часть 2:72–74.

Danusevich I.N., Kozlova L.S., Suturina L.V. et al. The state of the main links of the immune system in women with reproductive disorders against the background of chronic endometritis and in its absence. *Bulletin of the All-Russian Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences*. 2012;3(85):part 2:72–74 (in Russ.).

71. Allan D.S.J., Cerdeira A.S., Ranjan A. et al. Transcriptome analysis reveals similarities between human blood CD3(-) CD56^{bright} cells and mouse CD127(+) innate lymphoid cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):3501. DOI: 10.1038/s41598-017-03256-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колесникова Наталья Владиславовна — д.б.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

Филиппов Евгений Федорович — д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0009-0002-6992-8299.

Контактная информация: Колесникова Наталья Владиславовна, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.01.2024.

Поступила после рецензирования 21.02.2024.

Принята в печать 15.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya V. Kolesnikova — Dr. Sc. (Biol.), Professor, professor of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9773-3408.

Evgeniy F. Filippov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Clinical Immunology, Allergy, and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-6992-8299.

Contact information: Natalya V. Kolesnikova, e-mail: nvk24071954@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 29.01.2024.

Revised 21.02.2024.

Accepted 15.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7

Может ли компонентная алергодиагностика помочь в установлении траектории формирования «атопического марша»?

Т.С. Лепешкова¹, Е.В. Андропова^{1,2}¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация²ООО «Семейный доктор», Магнитогорск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В последнее время «атопический марш» (АМ) уже не рассматривается как однозначное и последовательное формирование сменяющих друг друга аллергических заболеваний (АЗ): атопического дерматита (АтД), бронхиальной астмы и аллергического ринита (АР). Исследования последних лет показали, что взаимосвязи между аллергическими нозологиями у детей гораздо сложнее и могут представлять собой различные варианты траекторий формирования АМ. Ранее в литературе было описано 8 типов (классов) АМ: 1-й тип — отсутствие АЗ, 2-й тип — «классический» АМ, 3-й тип — АтД и периодическое свистящее дыхание (визинг), 4-й тип — АтД и позднее развитие АР, 5-й тип — периодическое свистящее дыхание и позднее развитие АР, 6-й тип — периодическое свистящее дыхание, 7-й тип — только АтД, 8-й тип — только АР. Исследователи определили, что те или иные формы последовательного формирования АЗ наблюдались у 48,3% детей, однако профили, напоминающие «классический» АМ, встречались только у 7% детей.

Целью данной публикации было проанализировать траектории формирования АМ в реальной клинической практике на примере педиатрических пациентов и обсудить роль компонентной диагностики при анализе путей его формирования.

В статье приводятся анамнестические данные пациентов и данные их обследования, выполненного методом компонентной диагностики с использованием мультиплексной панели.

Показано, что описанные в литературе типы АМ не всегда совпадают с реальной клинической картиной конкретного пациента, что указывает на существование не описанных ранее траекторий формирования АМ. Использование молекулярной алергодиагностики на мультиплексной панели для каждого сложного клинического случая позволяет выявить истинную и перекрестную сенсibilизацию, обдумать причины появления установленной сенсibilизации и осмыслить клинические симптомы и формирование АЗ по индивидуальной траектории пациента при обязательном условии, что сенсibilизация к истинным аллергенам доказана и клинически подтверждена.

Так как при анализе анамнестических сведений возникают сложности в понимании последовательности развития АЗ, использование компонентной алергодиагностики существенно облегчает диагностический поиск, ведь она позволяет предположить очередность появления сенсibilизации и клинических проявлений и сделать прогноз возможной тяжести аллергических реакций на установленные аллергены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический марш, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, дети, компонентная алергодиагностика, респираторные аллергены.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лепешкова Т.С., Андропова Е.В. Может ли компонентная алергодиагностика помочь в установлении траектории формирования «атопического марша»? РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):163–170. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7.

Can component resolved diagnosis help establish "atopic march" trajectory?

T.S. Lepeshkova¹, E.V. Andronova^{1,2}¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation²LLC "Semeynyy doctor", Magnitogorsk, Russian Federation

ABSTRACT

Recently, the atopic march (AM) is no longer considered a clear and sequential development of successive allergic diseases, such as atopic dermatitis (AD), asthma, and allergic rhinitis (AR). Recent studies have shown that associations between allergic disorders in children are much more complex, and there may be different variants of AM trajectories. Previously, eight classes of AM were described: (1) no allergic disorders, (2) AM, (3) AD and transient wheeze, (4) AD with later-onset rhinitis, (5) transient wheeze and later-onset rhinitis, (6) transient wheeze only, (7) eczema only, and (8) rhinitis only. 48.3% of children exhibit specific types of sequential development of allergic disorders, but only 7% exhibit profiles resembling 'classic' AM.

The aim of this article was to analyze AM trajectories in real clinical practice in children and to discuss the role of component resolved diagnosis (CRD) in the analysis of AM. The article presents anamnestic patient data and CRD results using a multiplex panel.

The literature shows that AM classes do not always match the actual clinical presentation of a patient, indicating the presence of previously unreported AM trajectories. Molecular allergy diagnostics can identify true and cross-sensitization in complex clinical cases, allowing for consideration of the causes of established sensitization and conceptualization of clinical symptoms and individual AM trajectory. It is important to ensure that sensitization to true allergens is established and clinically verified.

The analysis of anamnestic data can make it difficult to understand the sequence of allergic disease development. However, CRD significantly facilitates diagnostic search by allowing consideration of the order of sensitization and clinical manifestations. This can help predict the possible severity of allergic reactions to established allergens.

KEYWORDS: atopic march, atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, children, component resolved diagnosis, respiratory allergens.

FOR CITATION: Lepeshkova T.S., Andronova E.V. Can component resolved diagnosis help establish "atopic march" trajectory? *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(3):163–170 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-7.

ВВЕДЕНИЕ

Для врачей-аллергологов, так же как и для врачей-педиатров, занимающихся и интересующихся вопросами клинической аллергологии и иммунологии, важно понимать, каков прогноз у ребенка с ранним дебютом аллергического заболевания (АЗ) в младенчестве или в раннем детском возрасте. Будут ли у него формироваться более тяжелые АЗ в дальнейшем как проявление «атопического марша» (АМ)?

Долгое время считалось, что АМ характеризуется ранним и последовательным появлением клинических симптомов атопического дерматита (АтД) и пищевой аллергии (ПА) с последующим присоединением к ним аллергических респираторных проявлений [1]. Сейчас выдвигаются и обсуждаются идеи, что далеко не все дети проходят путь АМ одинаково [2]. Было показано, что взаимосвязи между формирующимися АЗ у детей значительно сложнее, чем первоначально предполагалось в ранних эпидемиологических исследованиях [3].

Наиболее распространенным вариантом развития АМ, согласно данным зарубежных исследователей, проводивших наблюдения за детьми с момента их рождения до совершеннолетия, явилось последовательное формирование АтД, бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) (ПА в исследовании не рассматривалась) [4]. Были предложены дополнительные траектории, при которых БА и АР возникали раньше АтД как первые проявления АМ у 20,4 и 10,5% детей соответственно.

В работе M. Ödling et al. [5] описано 4 варианта формирования БА у детей (отсутствие астмы, транзиторная астма с ранним началом, подростковая и персистирующая астма). Было замечено, что раннее формирование сопутствующих АЗ у детей соответствовало вариантам 3 или 4, которые характеризовали АМ, но только треть из этих детей страдали АтД в раннем детстве и были чувствительны к пищевым аллергенам. В более раннем проспективном исследовании было установлено, что АтД с поздним началом повышает риск развития БА, но не АР [6], при этом на разнообразии траекторий, по которым формируется БА и АМ, одновременно оказывают влияние наследственные факторы и факторы окружающей среды [7, 8].

Недавно было предложено рассматривать формирование АМ по двум преобладающим траекториям: первая — АтД с дальнейшим развитием респираторной аллергии (БА и/или АР), вторая — АтД с последующим формированием ПА (опосредованная IgE ПА и/или эозинофильный эзофагит) [9]. Действительно, в практике врача-клинициста руководствоваться именно таким подходом было бы просто и понятно, однако в ряде работ определенное место отводится развитию АМ, начинающегося с IgE-опосредованной ПА, как совершенно отдельному пути формирования АМ. Известно, что у детей с IgE-зависимой ПА АМ может прогрессировать даже без проявлений АтД [10]. В таком случае на первый план выходят респираторные симптомы или симптомы пищевой анафилаксии. Скорее всего, ПА является независимым фактором риска развития АР и БА,

особенно в случае доказанной истинной аллергии к арахису, молоку и яйцам [10].

В популяционном когортном исследовании было предложено выделение восьми различных траекторий формирования АМ [11]. Изучив 2 независимые популяционные когорты, авторы описали модели, демонстрирующие гетерогенность и наибольшую встречаемость АЗ, распределив их по различиям формирования на типы (классы): 1-й тип — отсутствие АЗ, 2-й тип — «классический» АМ, 3-й тип — АтД и периодическое свистящее дыхание (визинг), 4-й тип — АтД и позднее развитие АР, 5-й тип — периодическое свистящее дыхание и позднее развитие АР, 6-й тип — периодическое свистящее дыхание, 7-й тип — только АтД, 8-й тип — только АР [11]. Исследователи определили, что те или иные формы последовательного формирования АЗ наблюдались у 48,3% детей, однако профили, напоминающие «классический» АМ, встречались только у 7% детей.

На сегодняшний день, спустя десятилетие после опубликования предложенных восьми типов (классов) АМ [11], единого мнения по траекториям его формирования у ученых так и не появилось. По анамнестическим данным пациента не всегда просто понять, какой из аллергенов подействовал на больного первым и какие клинические симптомы болезни имелись раньше, а какие присоединились позднее, проявляясь как респираторная аллергия и АМ. Пониманию и прояснению информации, полученной из анамнеза, может помочь компонентная диагностика [12]. По наличию и уровню сенсибилизации к истинным и перекрестным аллергенам можно предположить, какие из триггерных молекул аллергенов являются мажорными и воздействуют дольше и раньше остальных, а какие, являясь перекрестными, оказываются менее значимыми и, следовательно, слабее влияют на пациента.

Целью данной работы было проанализировать траектории формирования АМ в реальной клинической практике на примере педиатрических пациентов и обсудить роль компонентной диагностики при анализе путей его формирования.

Подробно анализируются 8 типов (классов) АМ [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

1. Мальчик Р., 9 лет. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у старшего брата — проявления АтД, поллиноз, БА; у матери — лекарственная аллергия на антибиотики из группы пенициллинов; у бабушки со стороны матери — поллиноз, лекарственная аллергия на антибиотики из группы пенициллинов.

Особенности быта: мальчик проживает в благоустроенной квартире на 4-м этаже многоэтажного панельного дома, животных нет.

Из анамнеза заболевания: проявления АтД и гастроинтестинальной ПА — с первых месяцев жизни. С 1 года стал появляться навязчивый сухой кашель, в том числе и в ночное время, но главным образом на фоне острых респираторных

инфекций. С 2 лет присоединились повторяющиеся эпизоды острого бронхита с бронхообструктивным синдромом. Постоянный сухой кашель стал беспокоить круглогодично, однако при выезде за город самочувствие ребенка улучшалось. С 3,5 года в сезон цветения березы появились симптомы аллергического риноконъюнктивита. Приступы бронхоспазма стали возникать и при респираторных инфекциях, и в период цветения. В 4 года пациенту были установлены диагнозы БА и АР.

По поводу продолжающегося кашля и бронхиальных обструкций, не связанных с острой респираторной инфекцией, было решено провести компонентную аллергодиагностику на мультиплексной панели (рис. 1).

В результате обследования, наряду с пыльцевой сенсибилизацией к березе и сенсибилизацией к пищевым аллергенам (куриное яйцо, орехи, киви), была установлена высокая степень сенсибилизации к липокалину мыши и плесневым грибам (кисломu гликопротеину и энoлазе альтернaрии). Принимая во внимание тот факт, что мальчик проживал в квартире на 4-м этаже, а не на 1-м и не в частном доме, анамнез жизни ребенка был собран более тщательно. Родители мальчика подтвердили присутствие плесени и грызунов в многоквартирном доме, а также проведение дератизации в квартире жилищной коммунальной службой. После смены места жительства самочувствие ребенка значительно улучшилось, кашель и обструкции прекратились.

2. Мальчик Г., 5 лет. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у папы — поллиноз; у бабушки со стороны отца — АтД, ПА; у старшей сестры — поллиноз, оральнuй аллергический синдром.

Особенности быта: пациент проживает в благоустроенной квартире, есть кошка.

Из анамнеза заболевания: до 1 года аллергоанамнез без особенностей. Первые проявления АтД начали беспокоить ребенка на втором году жизни (регресса высыпаний на фоне терапии достигнуто не было). С 2 лет появились первые симптомы АР. Кроме того, периодически отмечались ангиоотеки лица и век.

Было проведено аллергологическое обследование, которое включало определение специфического IgE (slgE) (ImmunoCAP) к бытовым и эпидермальным аллергенам: клещам домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* — 0,48 kU_A/l, *Dermatophagoides farinae* — 0,50 kU_A/l, кошке — <0,1 kU_A/l; к пищевым аллергенам: белку коровьего молока — 0,65 kU_A/l, белку куриного яйца — 1,32 kU_A/l, пшенице — <0,1 kU_A/l, кровати — 0,39 kU_A/l (референтные значения <0,35 kU_A/l). Ни коррекция питания, ни тщательная уборка дома не купировали симптомы АтД и АР, ангиоотеки сохранялись. Поводом для назначения компонентной аллергодиагностики послужил эпизод генерализованной острой крапивницы с ангиоотеком в 2,5 года. В результате определения slgE на мультиплексной панели была обна-

Результаты исследования по аллерген-специфическим IgE / Allergen-specific IgE test results















Главные специфические компоненты пищевых продуктов / Main specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 1	Овомукоид / Ovomucoid	8,8 ISU-E	
	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	1,9 ISU-E	
Фундук / Hazelnut	nCor a 9	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,3 ISU-E	
Грецкий орех / Walnut	rJug r 1	Белок хранения, 2s альбумин / Storage protein, 2s albumin	19 ISU-E	
	nJug r 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	1,2 ISU-E	
Киви / Kiwi	nAct d 1	Цистеинпротеиназа / Cysteine proteinase	0,4 ISU-E	
Главные специфические компоненты ингаляционных аллергенов (аэроаллергенов) / Major specific components of inhalant allergens (aeroallergens)				
Пыльца трав / Grass pollen	nCyn d 1	Группа трав 1 / Grass group 1	0,6 ISU-E	
	nPhl p 4	Берберин бридж-энзим / Berberine bridge enzyme	0,5 ISU-E	
Пыльца деревьев / Tree pollen	rBet v 1	Pr-10 протеин / Pr-10 protein	54 ISU-E	
	rPar j 2	Белки — переносчики липидов (nsItp) / Lipid transfer proteins (nsItp)	0,9 ISU-E	
Животные / Animals	rFel d 4	Липокалин / Lipocalin	0,6 ISU-E	
	nMus m 1	Липокалин / Lipocalin	83 ISU-E	
Грибки / Fungi	rAlt a 1	Кислый гликопротеин / Acidic glycoprotein	84 ISU-E	
	rAlt a 6	Энолаза / Enolase	6,8 ISU-E	

Рис. 1. Результаты обследования пациента Р. (в 4 года) с помощью определения slgE на мультиплексной панели. Здесь и далее в таблицах: ISU-E <0,3 — необнаруживаемый уровень, ISU-E 0,3–0,9 — низкий уровень, ISU-E 1–14,9 — умеренный/высокий уровень, ISU-E ≥15,0 — очень высокий уровень

Fig. 1. Results of examination of a 4-year-old child by determining slgE on a multiplex panel. Here and further in the tables: ISU-E <0.3 — undetectable level, ISU-E 0.3–0.9 — low level, ISU-E 1–14.9 — moderate/high level, ISU-E ≥150 — very high level

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Анизакиды / Anisakidae	Ani s 3	Тропомиозин / Tropomyosin	36	
Таракан / Cockroach	Bla g 7	Тропомиозин / Tropomyosin	38	
<i>D. pteronyssinus</i> (клещ домашней пыли) / <i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	Der p 10	Тропомиозин / Tropomyosin	39	
Креветка / Shrimp	Pen m 1	Тропомиозин / Tropomyosin	34	

Рис. 2. Результаты обследования пациента Г. (в 2 года) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели
Fig. 2. Results of examination of a 2-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

ружена единственная и редкая для детей центральной части России сенсibilизация к белкам из группы тропомиозинов очень высокого уровня (рис. 2).

Поскольку других сенсibilизирующих аллергенов у ребенка установлено не было, семье были даны следующие рекомендации: убрать из рациона питания морепродукты (креветки), обеспечить гипоаллергенный быт (не допускать появления тараканов и других насекомых в жилище, проводить акарицидную обработку), провести обследование ребенка и соответствующее лечение при обнаружении гельминтов. После выполнения всех рекомендаций все АЗ были купированы.

3. Девочка Б., 4 года. Наследственный анамнез по атопии отягощен: у мамы — аллергический дерматит, у прабабушки со стороны матери — поллиноз.

Особенности быта: девочка проживает в частном доме, была кошка (порода сфинкс); у бабушек — кошки и собака.

Индивидуальные особенности семьи: в семье ежедневно готовят продукты из рыбы и морепродуктов, поскольку отец не ест мясо, а по роду деятельности он ежедневно контактирует с животными (владелец сети зоомагазинов).

Из анамнеза заболевания: формирование АтД у девочки с первого месяца жизни с резким усилением симптомов до диффузных проявлений и тяжелого течения к 6 мес. жизни. В 7 мес. родители отметили усиление зуда кожи (особенно на ладонях) после пребывания у бабушек. В возрасте 1 года было проведено лабораторное обследование на sIgE (ImmunoCAP). Была выявлена сенсibilизация к перхоти кошки — 51,60 kU/l, яичному белку — 28,60 kU/l, белку коровьего молока — 0,65 kU/l и пшенице — 0,67 kU/l (референтные значения <0,35 kU/l). Первоначально клинические проявления были расценены как АтД + гастроинтестинальная ПА, однако элиминационные диеты (безмолочная, безъяичная, безглютеновая) эффекта не давали. Состояние кожи не улучшалось, даже несмотря на удаление кошки из дома и ограничение контакта с родственниками, где есть животные.

Аллергологическое обследование с применением компонентной диагностики на мультиплексной панели было проведено после эпизода острой аллергической реакции (отечность и зуд губ, выраженное покраснение лица и кожи рук, уртикарные высыпания, возникшие в 1 год 6 мес. после контакта слизистой оболочки рта и кожи рук девочки с арахисом — несколько секунд держала в руке, которой прикоснулась ко рту) (рис. 3).

Методом молекулярной алергодиагностики была подтверждена истинная сенсibilизация к арахису, которая вызвала острую аллергическую реакцию на слизистой оболочке полости рта и коже ребенка. Впервые была уста-

новлена высокая чувствительность пациентки к парвальбумину рыб и тропомиозину креветки. Сенсibilизация к этим молекулам была расценена как причинно-значимая, а парвальбумин и тропомиозин — как первично сенсibilизирующие аллергены. Установленные исследованием перекрестно реагирующие компоненты из группы тропомиозинов подтвердили предположение, что контакт с тропомиозином креветки имел место продолжительный период времени. Полное прекращение контакта пациентки с рыбой и креветками (отказ от приготовления рыбы и морепродуктов дома, исключение посуды и предметов, контактирующих с рыбой/креветками, а также случайного употребления внутрь), дообследование пациентки на антитела и яйца гельминтов, дополнительная коррекция питания (исключение куриных яиц), а также выполнение рекомендаций по созданию гипоаллергенного быта (недопущение контакта больной с животными, проведение акарицидной обработки) сначала существенно улучшили самочувствие девочки, а позже привели к стойкой клинической ремиссии заболевания как со стороны кожи, так и со стороны слизистых оболочек.

4. Мальчик З., 8 лет. Наследственный анамнез отягощен по атопии: у мамы — поллиноз и БА, у брата — поллиноз.

Особенности быта: проживает в частном доме, есть постоянный контакт с домашними животными (кошка, собака) и крупным рогатым скотом.

Из анамнеза заболевания: симптомы ринита в виде обильных слизистых выделений из носа отмечались с первых дней жизни ребенка (мальчик получал адаптированную молочную смесь в роддоме). При переводе на грудное вскармливание и исключении молочных продуктов из рациона матери ринорея была купирована. В 3 мес. на фоне приема биопрепарата, содержащего живые бифидумбактерии, появились покашливание и первые проявления АтД. Все попытки ввести прикормы с 4,5 мес. заканчивались неудачей и обострением АтД. В 6 мес. пациент был проконсультирован нутрициологом, который порекомендовал докармливать ребенка бульоном из конского мяса, а также ввести рис и овощи. На грудном вскармливании пациент был до 14 мес., а дальше в рационе до 6 лет были преимущественно мясо-костные бульоны. Известно, что пациента стали беспокоить постоянные симптомы со стороны респираторного тракта (бронхиальные обструкции).

Приступ спастического кашля и бронхоспазм впервые случились у пациента в возрасте 1 года. С 1 года 5 мес. эпизоды острого бронхита с бронхообструктивным синдромом, не связанные с острыми респираторными инфекциями, стали повторяться. Каждую бронхиальную обструкцию купировали в стационаре внутривенным введением глюкокортико-

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
В основном видоспецифичные пищевые компоненты / Mainly species-specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 1	Овомукоид / Ovomucoid	0,5 ISU-E	
	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	0,5 ISU-E	
Треска / Cod	Gad c 1	Парвальбумин / Parvalbumin	18 ISU-E	
Арахис / Peanut	Ara h 1	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	2,6 ISU-E	
	Ara h 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	9,3 ISU-E	
	Ara h 6	Белок хранения, 2s альбумин / Storage protein, 2s albumin	5,2 ISU-E	
В основном видоспецифичные аэроаллергенные компоненты / Mainly species-specific aeroallergenic components				
Животные / Animals				
Собака / Dog	Can f 1	Липокалин / Lipocalin	19 ISU-E	
Лошадь / Horse	Equ c 1	Липокалин / Lipocalin	2,7 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 1	Утероглобин / Uteroglobulin	3,9 ISU-E	
	Fel d 4	Липокалин / Lipocalin	7,4 ISU-E	
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Сывороточный альбумин				
Serum albumin				
Собака / Dog	Can f 3	Сывороточный альбумин / Serum albumin	1 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 2	Сывороточный альбумин / Serum albumin	3 ISU-E	
Тропомиозин / Tropomyosin				
Анизакиды / Anisakidae	Ani s 3	Тропомиозин / Tropomyosin	22 ISU-E	
Таракан / Cockroach	Bla g 7	Тропомиозин / Tropomyosin	17 ISU-E	
<i>D. pteronyssinus</i> (клещ домашней пыли) / <i>D. pteronyssinus</i> (house dust mite)	Der p 10	Тропомиозин / Tropomyosin	14 ISU-E	
Креветка / Shrimp	Pen m 1	Тропомиозин / Tropomyosin	23 ISU-E	

Рис. 3. Результаты обследования пациента Б. (в 1,5 года) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели
Fig. 3. Results of examination of a 1.5-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

стероидных препаратов и раствора аминофиллина. Тяжелые приступы одышки стали отмечаться в весенне-летнее время, сопровождаясь симптомами АР.

В 2 года пациенту впервые было проведено аллергологическое обследование: общий IgE (718 МЕ/мл, референтные значения <60 МЕ/мл) и sIgE методом RIDA. Выявлена сенсibilизация к молоку и α -лактальбумину — >100 IU/ml (6-й класс), казеину — 43,48 IU/ml (4-й класс), β -лактоглобулину — 14,31 IU/ml (3-й класс), сое (бобы) — 5,86 IU/ml (3-й класс), пшенице — 5,35 IU/ml (3-й класс), белку яйца — 0,95 IU/ml (2-й класс), а также лесному ореху — >100 IU/ml (6-й класс) и арахису — >100 IU/ml (6-й класс) (референтные значения <0,35 IU/ml).

Диагноз БА был выставлен больному в 6 лет. Тогда же из-за неконтролируемого течения астмы на фоне адекватной базисной терапии с целью выявления «скрытой» сенсibilизации была проведена молекулярная аллергодиагностика (рис. 4).

Компонентной диагностикой на мультиплексной панели подтверждена высокая гиперчувствительность пациента к белкам коровьего молока, проявившаяся клинически АР и АтД. Кроме того, у ребенка с БА и АР вместе с предполагаемой по анамнезу сенсibilизацией к респираторным аллергенам (береза и домашние животные) было установлено повышение уровня sIgE к плесневым грибам (альтернатива) и найдена гиперчувствительность к группе сывороточных альбуминов (главным образом к бычьему сывороточному альбумину Bos d 6) высокого уровня. Являясь респи-

раторным и пищевым аллергеном, бычий сывороточный альбумин присутствует как минорный аллерген в коровьем молоке, а также обнаруживается в перхоти коровы и является мажорным аллергеном мяса. Постоянное проживание рядом с крупными рогатым скотом и домашними животными, а также прямой и косвенный контакт с коровьим молоком и неограниченное употребление мясокостных бульонов в течение продолжительного времени предопределило сенсibilизацию ребенка, установленную компонентной диагностикой. Исключение из рациона питания коровьего молока и мясокостных бульонов существенно улучшило самочувствие пациента, однако полностью устранить контакт ребенка с животными семья не смогла.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании приведенных выше клинических случаев нами была сделана попытка определить типы формирования АМ по восьми траекториям, которые были указаны выше [11].

В клиническом наблюдении 1 после обследования ребенка было установлено, что сенсibilизация к белкам куриного яйца (Gal d 1, Gal d 2) является доминирующей и с раннего детского возраста проявлялась в виде АтД. Поражение кожи способствовало трансдермальной сенсibilизации пациента к аллергенам мыши (Mus m1), которая в дальнейшем стала причиной формирования БА и АР и была выявлена методом компонентной диагностики. Клинические

Сводные данные по положительным результатам тестов на IgE, ISU-E / Summary of positive IgE test results, ISU-E				
В основном видоспецифичные пищевые компоненты / Mainly species-specific food components				
Белок яйца / Egg protein	nGal d 2	Овальбумин / Ovalbumin	0,6 ISU-E	
Коровье молоко / Cow's milk	Bos d 4	α-Лактальбумин / α-Lactalbumin	47 ISU-E	
	Bos d 5	β-Лактоглобулин / β-Lactoglobulin	46 ISU-E	
	Bos d 8	Казеин / Kazein	39 ISU-E	
Орех кешью / Cashew nut	Ana o 2	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,7 ISU-E	
Лесной орех / Hazelnut	Cor a 9	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	10 ISU-E	
Грецкий орех / Walnut	Jug r 1	Белок хранения, альбумин 2s / Storage protein, 2s albumin	11 ISU-E	
	Jug r 2	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	3,1 ISU-E	
Арахис / Peanut	Ara h 1	Белок хранения, 7s глобулин / Storage protein, 7s globulin	2,3 ISU-E	
	Ara h 3	Белок хранения, 11s глобулин / Storage protein, 11s globulin	0,6 ISU-E	
Соевые бобы / Soybean	Gly m 5	Белок хранения, β-конглицинин / Storage protein, beta-conglycinin	0,4 ISU-E	
	Gly m 6	Белок хранения, глицинин / Storage protein, glycinin	13 ISU-E	
В основном видоспецифичные аэроаллергенные компоненты / Mainly species-specific aeroallergenic components				
Пыльца деревьев / Tree pollen				
Береза / Birch	rBet v 1	Белок PR-10 / PR-10 protein	12 ISU-E	
Животные / Animals				
Собака / Dog	Can f 2	Липокалин / Lipocalin	3,3 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 1	Утероглобин / Uteroglobulin	12 ISU-E	
Плесень / Mold				
<i>Alternaria</i>	Alt a 1	Кислый гликопротеин / Acidic glycoprotein	54 ISU-E	
<i>Aspergillus</i>	Asp f 1	Семейство митогиллина / Mitogillin family	1,4 ISU-E	
	Asp f 3	Пероксисомальный белок / Peroxisomal protein	0,9 ISU-E	
Другие, в основном видоспецифичные компоненты / Other mostly species-specific components				
Яд животного происхождения / Animal venom				
Оса обыкновенная / Common wasp	Ves v 5	Антиген 5 / Antigen 5	1,1 ISU-E	
Перекрестно-реактивные компоненты / Cross-reactive components				
Сывороточный альбумин / Serum albumin				
Коровье молоко/мясо / Cow's milk/meat	Bos d 6	Сывороточный альбумин / Serum albumin	35 ISU-E	
Собака / Dog	Can f 3	Сывороточный альбумин / Serum albumin	0,4 ISU-E	
Кошка / Cat	Fel d 2	Сывороточный альбумин / Serum albumin	0,8 ISU-E	
Белок PR-10 / Protein PR-10				
Береза / Birch	Bet v 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	12 ISU-E	
Ольха / Alder	Aln g1	Белок PR-10 / Protein PR-10	0,6 ISU-E	
Пыльца лесного ореха / Hazelnut pollen	Cor a 1.0101	Белок PR-10 / Protein PR-10	0,3 ISU-E	
Лесной орех / Hazelnut	Cor a 1.0401	Белок PR-10 / Protein PR-10	4,1 ISU-E	
Яблоко / Apple	Mal d 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	3,4 ISU-E	
Персик / Peach	Pru p 1	Белок PR-10 / Protein PR-10	1,7 ISU-E	

Рис. 4. Результаты обследования пациента 3. (в 6 лет) с помощью определения sIgE на мультиплексной панели

Fig. 4. Results of examination of a 6-year-old child by determining sIgE on a multiplex panel

проявления сезонной аллергии были доказаны установленной сенсibilизацией к мажорному аллергену березы (Bet v 1) высокой степени сенсibilизации, а сформировавшаяся чувствительность к мажорной молекуле (Alt a 1) плесневого грибка *Alternaria alternata* и присоединение клинических симптомов респираторной аллергии внесли свой

вклад в персистенцию симптомов БА у пациента. Таким образом, молекулярная диагностика установила скрытые и подтвердила явные молекулы аллергенов, ответственные за формирование клинических симптомов аллергии у данного пациента. По нашему мнению, развитие АМ произошло по 2-му типу формирования — «классическому».

Клиническое наблюдение 2 условно можно отнести к 4-му типу АМ. Но стоит заметить, что симптомы АР у мальчика сформировались довольно рано (к 2 годам), что подтверждает индивидуальный сценарий формирования АЗ. Всеми виной оказалась гиперчувствительность к мажорным и минорным аллергенам из группы тропомиозинов (Pen m 1, Der p 10, Bla g 7, Ani s 3), обнаруженная в ходе исследования. Установленная сенсibilизация явилась причиной как респираторных проявлений аллергии (АР и высокий риск формирования БА), так и острых (ангиоотеки) и персистирующих (АтД) симптомов поражения кожи. Удивительно то, что сенсibilизация к одной группе аллергенов стала причиной разных клинических проявлений. Своевременно проведенное обследование предопределило дальнейшую тактику ведения пациента и привело к ремиссии клинических симптомов.

Углубленное компонентное обследование пациентки с диффузным персистирующим течением АтД в клиническом наблюдении 3 показало, что истинными сенсibilизаторами у ребенка являются парвальбумин рыб (Gad s 1) и тропомиозин креветки (Pen m 1). И несмотря на то, что пациентка ни разу не пробовала ни рыбу, ни креветки, установленная сенсibilизация сформировалась трансэпидермально, через поврежденную при АтД кожу или ингаляционным путем при вдыхании виновных аллергенов. Из-за высокой схожести тропомиозинов членистоногих развилась сенсibilизация не только к креветке (Pen m 1), но и к клещам домашней пыли (Der p 10), тараканам (Bla g 7) и анизакидам (Ani s 3). Позже за счет прямого контакта с перхотью, шерстью и слюной животных, а также опосредованно через одежду и кожу отца присоединилась сенсibilизация к кошке (Fel d 1, Fel d 4) и собаке (Can f 1). Выявленные причинно-значимые аллергены стали виновными в тяжелом поражении кожи у ребенка. Они же создают риск формирования у пациентки в будущем респираторной аллергии, т. е. развития сценария АМ.

Высокая гиперчувствительность к белкам хранения арахиса (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 6), проявившаяся симптомами острой аллергической реакции, высоковероятно также появилась трансдермально [13]. Сенсibilизация к главным аллергенам куриного яйца (Gal d 1, Gal d 2) подтвердила обнаруженную ранее гиперчувствительность к яйцу в моноplexном исследовании, при этом демонстрируя десенсibilизацию к данному продукту.

Вследствие маленького возраста ребенка точно определить вариант формирования АМ на сегодняшний день не получается и однозначно сказать, к какому классу относится траектория развития АМ у пациентки, пока сложно (возможно, «классический» или 7-й тип). Только по прошествии времени будет ясно, по какому пути сформируются АЗ — будет ли это АМ или только АтД.

Наконец, в клиническом наблюдении 4 развитие аллергических симптомов протекает по ранее не описанному типу. Дебют АМ начался в первые дни жизни ребенка с респираторных проявлений (АР), позже появились симптомы АтД и БА. Вероятно, ведущими на этапе формирования АР, а также ответственными за клинические проявления АтД явились белки коровьего молока: сывороточная (Bos d 4, Bos d 5) и казеиновая (Bos d 8) фракции. Особенности питания пациента с 6 мес. до 6 лет (регулярное употребление мясо-костного бульона и большого количества мяса) предопределили гиперчувствительность к бычьему сывороточному альбумину (Bos d 6), который

является мажорным аллергеном мяса крупного рогатого скота и может стать ответственным за клинические проявления респираторной аллергии.

При молекулярном обследовании также была обнаружена сенсibilизация пациента к аллергенам группы белков хранения: орехам (Ana o 2, Cor a 9, Jug r 1, Jug r 2), арахису (Ara h 1, Ara h 3), соевым бобам (Gly m 5, Gly m 6). Большой спектр сенсibilизации ребенка к орехам может быть обусловлен косенсibilизацией. Заметим, что ребенок никогда внутрь не употреблял эти продукты. Что же могло послужить причиной возникновения столь опасной сенсibilизации? Существует несколько предположений, которые в разной степени могут быть связаны с развитием такой гиперчувствительности.

Первая версия заключается в том, что ребенка сенсibilизировала мать. Известно, что мама пациента употребляла эти растительные продукты в больших количествах в период беременности и во время лактации. Позже, после прекращения грудного вскармливания, она часто ела орехи и арахис вне дома. Последнее обстоятельство могло послужить причиной трансдермальной сенсibilизации мальчика при условии, что крупинки продуктов оставались на губах и коже рук матери. В доступной нам литературе нет однозначного мнения в отношении высоты и частоты риска развития сенсibilизации у младенца при употреблении женщиной арахиса и сои во время беременности и грудного вскармливания [14, 15].

Другой причиной появления подобной сенсibilизации может быть генетический фактор, предрасполагающий к развитию сенсibilизации к арахису, в частности у людей с мутацией в гене белка филаггрина [16].

Наконец, использование косметических средств — кремов, шампуней, лосьонов, бальзамов, — которые содержат растительные масла, например ореховое или арахисовое, при нанесении их на кожу ребенка с АтД может инициировать формирование сенсibilизации к этим растительным аллергенам трансдермально [17].

Рецидивирующие бронхиальные обструкции вследствие сенсibilизации к респираторным аллергенам кошки (Fel d 1), собаки (Can f 2), коровы (Bos d 6) и плесневым грибам (Alt a 1, Asp f 1, Asp f 3) могут долго оставаться в жизни мальчика, поскольку он проживает в частном доме с подпольем, а семья держит скот и домашних животных. Повышенная чувствительность к мажорному аллергену березы (Bet v 1) стала причиной клинических проявлений аллергии в весенне-летний сезон и значительно ухудшила состояние пациента в этот период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, оказалось сложнее, чем казалось изначально, охарактеризовать каждый клинический случай с точки зрения формирования траектории АМ. Более раннее, «классическое» понимание формирования АМ давало практикующему врачу знание, что у ребенка сначала происходит присоединение новой сенсibilизации, а после прослеживается прогрессирующее клинических симптомов болезни. Сейчас, в условиях отсутствия единого мнения в отношении вариативности и последовательности АЗ при АМ, не просто определиться с вопросом: имеющиеся у пациента заболевания являются отдельными нозологиями или происходит развитие АМ? Описанные в литературе типы АМ не всегда совпадают с реальной клинической

картиной конкретного пациента, что указывает на существование не описанных ранее траекторий формирования АМ. Использование молекулярной алергодиагностики на мультиплексной панели для каждого сложного клинического наблюдения позволяет выявить истинную и перекрестную сенсibilизацию, обдумать причины появления установленной сенсibilизации и осмыслить клинические симптомы и формирование АЗ по индивидуальной траектории пациента при обязательном условии, что сенсibilизация к истинным аллергенам доказана и клинически подтверждена.

Литература / References

1. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01907.
2. Belgrave D.C., Simpson A., Buchan I.E. et al. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Dermatol Rep.* 2015;4(4):221–227. DOI: 10.1007/s13671-015-0121-6.
3. Ker J., Hartert T.V. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(4):282–289. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60526-1.
4. Punekar Y.S., Sheikh A. Establishing the sequential progression of multiple allergic diagnoses in a UK birth cohort using the General Practice Research Database. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1889–1895. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03366.x.
5. Ödling M., Wang G., Andersson N. et al. Characterization of Asthma Trajectories from Infancy to Young Adulthood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2368–2376.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.007.
6. Lowe A.J., Angelica B., Su J. et al. Age at onset and persistence of eczema are related to subsequent risk of asthma and hay fever from birth to 18 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):384–390. DOI: 10.1111/pai.12714.
7. Hirota T., Nakayama T., Sato S. et al. Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1713–1716. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.034.

8. Wang B., Chen H., Chan Y.L. et al. Why Do Intrauterine Exposure to Air Pollution and Cigarette Smoke Increase the Risk of Asthma? *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:38. DOI: 10.3389/fcell.2020.00038.
9. Gabryszewski S.J., Hill D.A. One march, many paths: Insights into allergic march trajectories. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(3):293–300. DOI: 10.1016/j.anai.2021.04.036.
10. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G. et al. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2016;16:133. DOI: 10.1186/s12887-016-0673-z.
11. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A. et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001748. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748.
12. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
13. Geng Q., Zhang Y., Song M. et al. Allergenicity of peanut allergens and its dependence on the structure. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2023;22(2):1058–1081. DOI: 10.1111/1541-4337.13101.
14. Järvinen K.M., Westfall J., De Jesus M. et al. Role of Maternal Dietary Peanut Exposure in Development of Food Allergy and Oral Tolerance. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143855. DOI: 10.1371/journal.pone.0143855.
15. Kotz D., Simpson C.R., Sheikh A. Incidence, prevalence, and trends of general practitioner-recorded diagnosis of peanut allergy in England, 2001 to 2005. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):623–630.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.021.
16. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J. et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):661–667. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
17. Lack G., Fox D., Northstone K., Golding J. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med.* 2003;348(11):977–985. DOI: 10.1056/NEJMoa013536.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, врач аллерголог-иммунолог; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

Андропова Елена Владимировна — соискатель кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; врач аллерголог-иммунолог ООО «Семейный доктор»; 455017, Россия, г. Магнитогорск, ул. Доменищиков, д. 8А; ORCID iD 0000-0002-9506-6365.

Контактная информация: Андропова Елена Владимировна, e-mail: andronova.elena@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.02.2024.

Поступила после рецензирования 11.03.2024.

Принята в печать 29.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana S. Lepeshkova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0716-3529.

Elena V. Andronova — applicant of the Department of Polyclinic Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; allergist immunologist, LLC "Semeynyy doctor"; 8, Domenshchiki str., Magnitogorsk, 455017, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9506-6365.

Contact information: Elena V. Andronova, e-mail: andronova.elena@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 19.02.2024.

Revised 11.03.2024.

Accepted 29.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-8

Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в клинической практике

Н.А. Кароли, Т.В. Канаева, Н.М. Никитина

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) представляет собой редкий мультисистемный иммуноопосредованный васкулит с поражением сосудов среднего и мелкого (в том числе капилляров, венул и вен) калибра, впервые описанный в 1951 г. Этиология и патогенез данного заболевания, включающий сочетание иммунокомплексных и аллергических механизмов, до конца не изучены, а общепринятые подходы к стартовой терапии отсутствуют. Разнообразие клинической картины в дебюте заболевания, постепенное появление симптоматики, необходимость учета не только клинических, но и лабораторных показателей — все это обуславливает трудности в постановке верного диагноза на ранних стадиях. В статье представлено клиническое наблюдение относительно поздней диагностики ЭГПА, что, возможно, связано с недостаточной осведомленностью практикующих врачей о таком редком заболевании и позднем направлении пациента к ревматологу. Ускорить постановку диагноза может не только морфологическая верификация и иммунологическое обследование пациентов, но и обсуждение подобных клинических случаев в медицинском сообществе. В настоящее время возможности терапии ЭГПА расширены за счет включения заболевания в показания к биологическим методам лечения, нацеленным на интерлейкин 5, что позволит улучшить прогноз болезни, снизить бремя длительного приема гормональных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, васкулит, эозинофилия, дифференциальная диагностика, бронхиальная астма, клиническое наблюдение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кароли Н.А., Канаева Т.В., Никитина Н.М. Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):171–175. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-8.

Difficulties in diagnosing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in clinical practice

N.A. Karoli, T.V. Kanaeva, N.M. Nikitina

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare multisystem immune-mediated vasculitis with damage to medium and small vessels (including capillaries, venules and veins), first described in 1951. The etiology and pathogenesis of this disease associated with a combination of immunocomplex and allergic mechanisms have not been fully studied, and there are no generally accepted techniques to initial therapy. The diversity of the clinical picture at the disease onset, the gradual manifestation of signs, the need to take into account not only clinical but also laboratory parameters, makes it difficult to make a correct diagnosis in the early stages. This article describes a clinical case of a relatively late diagnosis of EGPA, which may be due to a lack of practitioner awareness about such a rare disease and a late referral to a rheumatologist. Not only morphological verification and immunological tests of patients can speed up diagnosis, but also discussion of such clinical cases in the medical community. Currently, the EGPA therapy possibilities have been expanded by including the disease in indications for biological treatments aimed at interleukin 5, which will improve the disease prognosis and reduce the burden of long-term hormonal therapy.

KEYWORDS: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, vasculitis, eosinophilia, differential diagnosis, bronchial asthma, clinical case.

FOR CITATION: Karoli N.A., Kanaeva T.V., Nikitina N.M. Difficulties in diagnosing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in clinical practice. Russian Medical Inquiry. 2024;8(3):171–175 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-8.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) относится к группе некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением сосудов среднего и мелкого калибра [1]. ЭГПА был впервые описан J. Churg и L. Strauss в 1951 г. на основании аутопсийных данных 13 пациентов со схожей клинической картиной (тяжелая бронхиальная астма (БА), эозинофилия крови, некротизирующий васкулит с образованием внесосудистых гранул, выявленных при вскрытии) [2]. В связи с анализом только аутопсийных

данных ранняя диагностика заболевания была невозможна, а отсутствие общепринятых диагностических критериев затрудняло выявление больных ЭГПА.

В 1990 г. Американский колледж ревматологии предложил новые классификационные критерии ЭГПА, включающие астму, мигрирующие инфильтраты в легких, аномалии околоносовых пазух, моно- или полинейропатии, эозинофилию периферической крови (более 10% общего количества лейкоцитов), эозинофильные инфильтраты в тканях. Наличие четырех из шести признаков достаточно для постановки

ки диагноза ЭГПА с 99,7% специфичностью и 85% чувствительностью [3]. В 2012 г. на конференции Chapel Hill (США, штат Северная Каролина) ЭГПА был отнесен к АНЦА-ассоциированным васкулитам (АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела), а название «синдром Churg — Strauss», употреблявшееся при формулировке диагноза, заменено на «ЭГПА» [4]. От других некротизирующих васкулитов (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит) ЭГПА отличается частым сочетанием поражения мелких и средних сосудов с проявлениями бронхообструктивного синдрома и риносинусита, а также эозинофилией периферической крови [1, 4].

В феврале 2022 г. Американский колледж ревматологии обновил критерии диагноза ЭГПА [5]. Новые критерии могут быть применены как к пациентам, у которых ЭГПА подозревается, так и к пациентам с уже установленным ранее ЭГПА (см. таблицу).

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом является одним из наиболее редко встречающихся васкулитов [1, 4, 6]. Ежегодная заболеваемость, по наблюдениям авторов из разных стран, варьирует от 0,5 до 14 случаев на 1 000 000 населения. Гендерных различий в частоте выявления васкулита нет [1, 6–8]. Приблизительно в 30–40% случаев ЭГПА ассоциирован с наличием АНЦА [8, 9]. На основании наличия или отсутствия АНЦА выделяют 2 основных иммунных фенотипа ЭГПА: АНЦА-положительный, характеризующийся выявлением аллелей HLA-DQ (Human Leukocyte Antigen DQ), перинуклеарным свечением при иммунофлуоресценции и антимиелопероксидазной активностью; АНЦА-отрицательный, характеризующийся аллергическим типом воспаления и образованием эозинофильных инфильтратов в тканях [10–13]. Антитела к протеиназе 3 нейтрофилов выявляются в 1–3% наблюдений [9]. Наличие АНЦА коррелирует с увеличением частоты развития гломерулонефрита, моно- или полинейропатий [8, 9, 13]. АНЦА-негативность чаще наблюдается у пациентов с поражением ЛОР-органов, дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы и эозинофилией [1, 8–10].

Для определения режима начальной терапии и прогнозирования риска смертности у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами в зарубежной литературе рекомендовано использовать шкалу Five-Factor Score (FFS), включающую почечную недостаточность (сывороточный креатинин ≥ 150 мкмоль/л), протеинурию > 1 г/сут, кардиомиопатию, поражение желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы, возраст старше 65 лет [14, 15]. Каждый критерий оценивается по шкале 0/1 балл. В зависимости от количества набранных баллов, а также характера течения ЭГПА выбирается один из режимов стартовой терапии: глюкокортикоиды (ГК) перорально, пульс-терапия ГК, ГК + меполизумаб, ГК + ритуксимаб, ГК + циклофосфамид, оптимизация ингаляционной терапии [14–16]. При адекватной и вовремя индуцированной терапии 5-летняя выживаемость пациентов с ЭГПА приближается к 80% [17]. Надежных стандартизированных рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов в нашей стране не разработано, а подбор терапии следует осуществлять, исходя из активности и спектра пораженных внутренних органов [18, 19].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка М., 63 года, в 2015 г. впервые отметила появление одышки смешанного характера при обычной физической нагрузке. При проведении 04.08.2015 компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены следующие изменения: участки перибронхиального уплотнения по типу «матового стекла» преимущественно в верхушках и кортикальных отделах (пневмофиброз?); деформация интерстиция за счет Y- и V-образных расширений концевых бронхиол; очаговое образование S3 правого легкого (узелковый фиброз? гамартохондрома?); очаговое образование S3 левого легкого (внутрилегочный лимфоузел?); релаксация правого купола диафрагмы. Консультирована торакальным хирургом, показаний для биопсии не найдено. Спирография от 18.08.2015: нарушения функции внешнего дыхания

Таблица. Классификационные критерии ЭГПА (Американский колледж ревматологии, 2022 г.) [5]

Table. Classification criteria for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (American College of Rheumatology, 2022) [5]

Клинические критерии / Clinical criteria	Баллы
Обструкция дыхательных путей / Airway obstruction	+3
Полипы полости носа / Nasal cavity polyps	+3
Множественный мононеврит / Multiple mononeuropathy	+1
Лабораторные критерии и биопсия / Laboratory criteria and biopsy	
Эозинофилия 1×10^9 /л / Eosinophilia 1×10^9 /L	+5
Внесосудистые эозинофилы по результатам биопсии / Extravascular eosinophils based on biopsy results	+2
Положительные цитоплазматические АНЦА (антитела к протеиназе 3) Positive antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA, anti-proteinase 3 antibodies)	-3
Гематурия / Hematuria	-1

Примечание. Суммируются баллы по всем семи пунктам. Сумма баллов ≥ 6 позволяет выставить диагноз ЭГПА с чувствительностью 84,9% и специфичностью 99,1%.

Note. The scores for all 7 points are summed up. The sum of ≥ 6 allows diagnosing the eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with a sensitivity of 84.9% and a specificity of 99.1%.

(ФВД) не выявлены. В лабораторных анализах отклонения от нормы не наблюдались. В 2016 г. пациентка отметила появление сухого кашля с наличием дистантных хрипов. Аллергический анамнез не отягощен, при проведении аллергопроб сенсibilизации к основным аллергенам не выявлено. Консультирована пульмонологом, установлен диагноз «диссеминация в легких неясной этиологии с вторичным бронхообструктивным синдромом». Получала терапию комбинированным препаратом (ингаляционный ГК в средних дозах и длительно действующий β -агонист (ДДБА)) с положительным клиническим эффектом. Пульмонолог изменил диагноз на «интерстициальное заболевание легочной ткани неясной этиологии», пациентка продолжала получать прежнюю терапию.

Выявленные при КТ ОГК (04.08.2015) изменения сохранялись без существенной динамики по данным КТ ОГК в 2017–2023 гг. Исследование ФВД и лабораторные анализы до 2020 г. пациентка не выполняла, так как был достигнут контроль симптомов. По этой же причине самостоятельно отменила ингаляционную терапию.

В 2020 г. отметила усиление интенсивности кашля вплоть до приступов экспираторной одышки, нарастающей интенсивности одышки (при минимальной нагрузке). Пульмонолог выставлен диагноз «БА эндогенная», вновь назначен комбинированный препарат (ингаляционный ГК в средних дозах и ДДБА) длительно. На фоне терапии 1–2 раза в год от переохлаждения возникали обострения БА (требовалось назначение системных стероидов), полностью симптомы не купировались, контроль заболевания достигнут не был. По данным медицинской документации, лабораторно в крови выявлялись эозинофилия 11% ($1,01 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 24 мг/л (21.01.2021).

В июне 2021 г. в связи с сохранением симптомов БА и нарастанием выраженности одышки к терапии добавлен длительно действующий антихолинергический препарат (ДДАХ), однако полного контроля симптомов достигнуто не было.

В период 2021–2023 гг. полный контроль симптомов астмы также не достигнут, периодически беспокоила заложенность носа. По данным лабораторных исследований определялась эозинофилия 16–20%. В связи с сохраняющейся эозинофилией в 2023 г. проведено обследование на гельминтозы: данных за глистную инвазию не получено. КТ-картина в легких была прежняя.

В июле 2023 г. отметила ухудшение состояния в виде усиления интенсивности кашля, появления заложенности носа (периодически возникала с 1980 г.), увеличения потребности в бронхолитиках, снижения толерантности к физической нагрузке. Была госпитализирована в пульмонологическое отделение ГУЗ «ОКБ» г. Саратова с диагнозом «БА эндогенная, тяжелое неконтролируемое течение, в стадии легкого обострения». При дообследовании выявлен полипозный риносинусит, сохранялась эозинофилия 15% ($1,47 \times 10^9/\text{л}$), IgE 49,6 МЕ/мл (норма от 0 до 100 МЕ/мл). В общем анализе мокроты обнаружены кристаллы Шарко–Лейдена. При спирографии выявлена умеренная бронхообструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) 68% от должного, отношение ОФВ_1 к форсированной жизненной емкости легких 62%), проба с бронхолитиком положительная (прирост ОФВ_1 210 мл, 15%). Пациентке проводилась тройная ингаляционная терапия (ГК в высоких дозах + ДДБА + ДДАХ).

Учитывая отсутствие полного контроля симптомов БА, наличие полипозного синусита, интерстициального поражения легких, сохраняющуюся гиперэозинофилию ($>1 \times 10^9/\text{л}$), для исключения системного васкулита и бронхолегочного аспергиллеза проведено дообследование. Выявлены положительные АНЦА (скрининг, профиль не исследован) от 03.08.2023, IgG к аспергилам отрицательные.

Основываясь на данных результатах, для верификации диагноза пациентку госпитализировали в ревматологическое отделение в сентябре 2023 г. На момент поступления отмечена одышка при минимальной физической нагрузке, постоянная заложенность носа, отсутствие вкуса и обоняния. При объективном обследовании обращали на себя внимание выраженная бронхиальная обструкция, снижение SpO_2 до 91–93% в покое. В лабораторных анализах сохранялась эозинофилия (13%, $1,71 \times 10^9/\text{л}$), СРБ в пределах нормы (1,9 мг/л). При КТ ОГК в верхушках и кортикальных отделах верхних долей легких сохранялись участки перибронховаскулярного уплотнения небольших размеров, до 10 мм, неоднородной структуры по типу «матового стекла» с нечеткими неровными контурами, прежних размеров и формы. Учитывая признаки дыхательной недостаточности и высокой активностью заболевания, к лечению добавили оксигенотерапию по потребности средним потоком кислорода, проводилось введение метилпреднизолона 500 мг внутривенно капельно в режиме пульс-терапии № 3, назначен метилпреднизолон 4 мг по 4 таблетки внутрь. Пациентка продолжала прием тройной ингаляционной терапии в прежнем объеме. На фоне проводимой терапии отмечено уменьшение одышки и кашля, нормализация SpO_2 (без оксигенотерапии 95–96%).

На основании наличия обструкции дыхательных путей (диагностированная БА), полипов полости носа (хронический полипозный риносинусит), эозинофилии более $1 \times 10^9/\text{л}$, положительных АНЦА в анамнезе согласно классификационным критериям 2022 г. [5] набрано ≥ 6 баллов, что позволяет установить диагноз: ЭГПА, хроническое течение, АНЦА позитивные, с поражением легких, верхних дыхательных путей (хронический полипозный риносинусит), нижних дыхательных путей (БА эндогенная, тяжелое неконтролируемое течение), эозинофилия.

На амбулаторном этапе было рекомендовано продолжить прием пероральных ГК (метилпреднизолон 4 мг 4 таблетки), тройную ингаляционную терапию (ГК+ДДБА+ДДАХ). На фоне получаемой терапии отмечено увеличение толерантности к физическим нагрузкам, уменьшение одышки, приступов кашля и удушья, восстановление восприятия запахов и вкуса, снизилось количество эозинофилов в крови (2%). При повторном исследовании АНЦА (профиль) антитела к миелопероксидазе и протеиназе 3 — отрицательные.

Учитывая поражение легких («матовое стекло» по данным КТ ОГК), отсутствие полного контроля БА на фоне гормональной терапии (хотя и с явной положительной динамикой), необходимость снижения дозы пероральных ГК, обсуждался вопрос о назначении цитостатической терапии. Перед началом терапии пациентке амбулаторно был выполнен диаскин-тест. Положительный тест (20 мм) потребовал консультации фтизиатра. Был исключен активный туберкулез, установлено наличие латентной туберкулезной инфекции, в связи с чем рекомендовано проведение профилактической противотуберкулезной терапии.

В связи с невозможностью проведения цитостатической терапии, наличием тяжелой БА было решено назна-

чить терапию меполизумабом (моноклональное антитело к интерлейкину (ИЛ) 5) на фоне профилактического курса туберкулоустатической терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы ЭГПА с одинаковой частотой выявляется у мужчин и женщин в возрасте 35–50 лет [6, 16]. В нашем исследовании диагноз ЭГПА установлен у женщины в возрасте 63 лет, при этом первые симптомы заболевания отмечены в возрасте 55 лет.

В связи с разнообразной клинической картиной ЭГПА в дебюте заболевания пациенты чаще всего обращаются не к ревматологам, а к ЛОР-врачам, пульмонологам, неврологам, кардиологам. Учитывая данное обстоятельство, а также недостаточную ориентированность практикующих врачей в критериях диагноза ЭГПА и редкую встречаемость васкулита, приходится признать, что с момента появления клинических симптомов до постановки верного диагноза в среднем проходит 8–10 лет [1, 6, 9, 16]. В описанном нами наблюдении с появления первых симптомов (одышка и интерстициальное поражение легких в 2015 г., типичная клиническая картина БА с фиксацией бронхообструктивного синдрома и назначение ингаляционных ГК и ДДБА в 2016 г., установленный диагноза БА и гиперэозинофилия в 2020 г.) до верификации диагноза (в 2023 г.) прошло 8 лет. Затруднения в диагностике обусловлены недостаточной осведомленностью практикующих врачей о таком редком заболевании, как ЭГПА. Ускорить постановку диагноза могли бы более ранний тщательный анализ клинической картины заболевания (гиперэозинофилия, интерстициальное поражение легких нехарактерны для БА) и направление на обследование в специализированный стационар.

Необходимо отметить, что описанный нами клинический случай имеет типичную клиническую динамику развития симптомов, характерных для ЭГПА. Сначала преобладают симптомы БА и риносинусита, затем появляются гиперэозинофилия, легочные изменения и поражение висцеральных органов [7–10, 15]. Следует рассматривать клинические проявления совместно с лабораторными (в том числе иммунологическими) и инструментальными данными. Подтверждению диагноза и более раннему выявлению васкулита может способствовать проведение биопсии для выявления эозинофильных гранулем в периваскулярных тканях, стенках сосудов, внутренних органах [20].

Выбор начальной терапии (монотерапия или комбинация препаратов) при ЭГПА зависит от риска смерти, поражения внутренних органов, активности и тяжести заболевания [14, 15, 21].

В последнее время ведутся активные дискуссии о минимизации применения ГК для уменьшения побочных эффектов, а в ряде исследований не получено разницы с исходом васкулита при применении меньших доз ГК. Дозу ГК следует титровать строго под контролем клинико-лабораторных параметров для предотвращения рецидива заболевания, а добавление иммуносупрессивных препаратов (метотрексат, циклофосфамид или азатиоприн) помогает быстрее достичь ремиссии и модифицирует течение заболевания [22–24].

В настоящее время возможности лечения ЭГПА расширились и включают назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Основанием для использования моноклональных антител слу-

жит хороший терапевтический эффект при лечении заболеваний со схожим патогенезом. Одним из представителей ГИБП является меполизумаб, ингибирующий связывание ИЛ-5 с рецепторами и предотвращающий пролиферацию, созревание и дифференцировку эозинофилов [25]. Ранее назначение меполизумаба хорошо себя зарекомендовало у пациентов с тяжелой эозинофильной БА, так как приводило к длительному снижению абсолютного количества эозинофилов с достижением клинической ремиссии [26, 27]. В ряде многоцентровых исследований после добавления меполизумаба достигнуто большее количество ремиссий и меньшее количество рецидивов у пациентов с ЭГПА, что позволяет уменьшать поддерживающую дозу ГК или отменять их [25, 28, 29]. Таким образом, доказанная эффективность меполизумаба с минимальными побочными эффектами позволила одобрить его для лечения ЭГПА и рекомендовать в рассматриваемом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено клиническое наблюдение, которое демонстрирует сложности диагностики ЭГПА. Разнообразие клинической картины в дебюте заболевания, постепенное появление симптоматики, необходимость учета не только клинических, но и лабораторных показателей — все это обуславливает трудности в постановке верного диагноза на ранних стадиях. В данной статье описан клинический случай относительно поздней диагностики ЭГПА, что, возможно, связано с недостаточной осведомленностью практикующих врачей об этом редком заболевании и с поздним направлением больной к ревматологу. Ускорить постановку диагноза могут не только морфологическая верификация и иммунологическое обследование, но и обсуждение подобных клинических случаев в медицинском сообществе. В настоящее время возможности терапии ЭГПА расширены за счет включения заболевания в показания к биологическим методам лечения, нацеленным на ИЛ-5, что позволит улучшить прогноз болезни и снизить бремя длительного приема гормональных препаратов.

Литература / References

1. Trivioli G., Terrier B., Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii84–iii94. DOI: 10.1093/rheumatology/kez570.
2. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277–301. PMID: 14819261.
3. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187–192. DOI: 10.1002/art.1780370206.
4. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
5. Grayson P.C., Ponte C., Suppliah R. et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309–314. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
6. Harrold L.R., Patterson M.K., Andrade S.E. et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(6):620–626. DOI: 10.1002/pds.1353.
7. Gioffredi A., Maritati F., Oliva E., Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol*. 2014;5:549. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00549.
8. White J., Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103219. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103219.
9. Cottin V., Bel E., Bottero P. et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study

- of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017;16(1):1–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.018.
10. Papo M., Sinico R.A., Teixeira V. et al. Significance of PR3-ANCA positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(9):4355–4360. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa805.
11. Liu S., Han L., Liu Y. et al. Clinical Significance of MPO-ANCA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Experience From a Longitudinal Chinese Cohort. *Front Immunol.* 2022;13:885198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.885198.
12. Chung S.A., Langford C.A., Maz M. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366–1383. DOI: 10.1002/art.41773.
13. Villa-Forte A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Postgrad Med.* 2023;135(supl):52–60. DOI: 10.1080/00325481.2022.2134624.
14. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(1):17–28. DOI: 10.1097/00005792-199601000-00003.
15. Guillevin L., Pagnoux C., Seror R. et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19–27. DOI: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6.
16. Emmi G., Bettiol A., Gelain E. et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):378–393. DOI: 10.1038/s41584-023-00958-w.
17. Войцеховский В.В., Погребная М.В., Гоборов Н.Д. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома Черджа—Стросс. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;64:79–87. DOI: 10.12737/article_59361a30e7f1e7.92279749.
18. Voytsekhovskiy V.V., Pogrebnaia M.V., Goborov N.D. et al. Peculiarities of diagnosis and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2017;64:79–87 (in Russ.). DOI: 10.12737/article_59361a30e7f1e7.92279749.
19. Баранов А.А. Системные васкулиты: современные стандарты диагностики и лечения. *РМЖ*. 2005;24:1577–1581.
20. Baranov A.A. Systemic vasculitis: modern standards of diagnosis and treatment. *RMJ*. 2005;24:1577–1581 (in Russ.).
21. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):12–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16.
22. Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):12–16 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-12-16.
23. Wilhelm A.B., Pinsky S., Ahmad S. et al. Endomyocardial biopsy facilitates diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a case report. *Cardiovasc Pathol.* 2022;58:107407. DOI: 10.1016/j.carpath.2022.107407.
24. Fijolek J., Radzikowska E. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis — Advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1145257. DOI: 10.3389/fmed.2023.1145257.
25. Mukhtyar C., Lee R., Brown D. et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827–1832. DOI: 10.1136/ard.2008.101279.
26. Groh M., Pagnoux C., Baldini C. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):545–553. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.022.
27. Puéchal X., Pagnoux C., Baron G. et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss), Microscopic Polyangiitis, or Polyarteritis Nodosa Without Poor Prognosis Factors: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(11):2175–2186. DOI: 10.1002/art.40205.
28. Steinfeld J., Bradford E.S., Brown J. et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(6):2170–2177. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.041.
29. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
30. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
31. Bettiol A., Urban M.L., Dagna L. et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):295–306. DOI: 10.1002/art.41943.
32. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D. et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кароли Нина Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-7464-826X.

Канаева Татьяна Владимировна — ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-9451-9318.

Никитина Наталья Михайловна — д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-0313-1191.

Контактная информация: Кароли Нина Анатольевна, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.01.2024.

Поступила после рецензирования 15.02.2024.

Принята в печать 14.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Nina A. Karoli — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7464-826X.

Tatyana V. Kanaeva — Assistant of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9451-9318.

Natalia M. Nikitina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0313-1191.

Contact information: Nina A. Karoli, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 23.01.2024.

Revised 15.02.2024.

Accepted 14.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-9

Трудности диагностики лимфомы Ходжкина у ребенка с бронхиальной астмой

Н.А. Белых¹, А.П. Черненко¹, Ю.В. Михайлова², И.В. Пизнюр¹¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характерным признаком которого является наличие гигантских клеток Рид — Березовского — Штернберга, обнаруживаемых при микроскопическом исследовании пораженных лимфатических узлов. В Российской Федерации заболеваемость лимфомой Ходжкина составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год. Заболевание занимает 26-е место в мире по распространенности среди других видов онкологии. Два пика заболеваемости приходятся на возрастные периоды 15–19 лет и после 50 лет. Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Среди молодых больных преобладают женщины, а среди больных старших возрастных групп — мужчины. Этиология лимфомы Ходжкина до сих пор остается неясной. Клинически заболевание проявляется бессимптомным увеличением лимфатических узлов, симптомами интоксикации, интермиттирующей лихорадкой, а у пациентов с массивным поражением средостения отмечается боль в груди, кашель, одышка, симптомы сдавления верхней полой вены. В статье представлены данные о распространенности, особенностях терапии данной патологии, взаимосвязь с аллергическими заболеваниями, а также клиническое наблюдение лимфомы Ходжкина с гистологическим вариантом нодулярного склероза у ребенка 13 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, аллергическое заболевание, бронхиальная астма, лимфопролиферативное заболевание, дифференциальная диагностика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белых Н.А., Черненко А.П., Михайлова Ю.В., Пизнюр И.В. Трудности диагностики лимфомы Ходжкина у ребенка с бронхиальной астмой. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(3):176–182. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-9.

Challenges in the diagnosis of Hodgkin lymphoma in a child with asthma

N.A. Belykh¹, A.P. Chernenko¹, Yu.V. Mikhaylova², I.V. Piznyur¹¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (HL) is a B-cell malignant lymphoproliferative disease. It is characterized by the presence of giant Reed-Berezovsky-Sternberg cells, which can be detected by microscopy of affected lymph nodes. The incidence of HL in the Russian Federation is 2.2 per 100,000 per year, and it ranks 26th among other malignancies worldwide. The disease has two peaks, occurring at the ages of 15–19 years and after 50 years. Men are slightly more commonly affected than women. Young patients with HL are predominantly women, while older patients are predominantly men. The etiology of HL remains unclear. Clinically, the disease is characterized by asymptomatic lymph node enlargement, intoxication, intermittent fever, and, in patients with massive mediastinal involvement, chest pain, cough, dyspnea, and symptoms of superior vena cava syndrome. The article discusses the prevalence, specifics of treatment, and association with allergic diseases, and describes a 13-year-old child with nodular sclerosis classic Hodgkin's lymphoma.

KEYWORDS: Hodgkin's lymphoma, nodular sclerosis, allergic disease, asthma, lymphoproliferative disease, differential diagnosis.

FOR CITATION: Belykh N.A., Chernenko A.P., Mikhaylova Yu.V., Piznyur I.V. Challenges in the diagnosis of Hodgkin lymphoma in a child with asthma. Russian Medical Inquiry. 2024;8(3):176–182 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-3-9.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль, возникающая при нарушении нормального лимфопоэза В-лимфоцитов. Отличительной чертой этого заболевания является неопластическая клетка Ходжкина / Березовского — Рида — Штернберга (БРШ), которая, как считается, происходит из В-клеток зародышевого центра, но утрачивает многие В-клеточные маркеры. Клетки БРШ рассеяны внутри плотного воспалительного инфильтрата и через сеть цитокинов и хемокинов формируют свое микроокружение, избегают иммунного ответа, выживают и растут [1].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в классификации опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (2017 г.) выделяет 2 типа ЛХ: классическую и нодулярную с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ включает следующие гистологические варианты: с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный, классический с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся вариант с лимфоидным истощением [2, 3].

Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 тыс. населения в год, смертность достигает 0,61

случая на 100 тыс. населения в год [3]. ЛХ занимает 26-е место в мире по распространенности среди других видов онкологической патологии [4]. Два пика заболеваемости приходится на возрастные периоды 15–19 лет и после 50 лет. До 15 лет заболевание встречается редко [5].

В 1832 г. Томас Ходжкин впервые описал ЛХ как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Спустя 23 года S. Wilks добавил собственные наблюдения и назвал это состояние болезнью Ходжкина. С.Я. Березовский и С. Sternberg в 1890 г. описали гигантские многоядерные клетки и предположили, что они являются специфическими для данного заболевания, подробную характеристику этим клеткам дала английская исследовательница Dorothy Reed, поэтому в настоящее время эти клетки носят название Березовского — Рид — Штернберга [6]. В 2001 г. ВОЗ утвердила название «лимфома Ходжкина» в классификации лимфом.

На данный момент до сих пор неизвестна этиология ЛХ, но существуют состояния, которые повышают риск этого заболевания, генерируя образование клеток БРШ с неизвестным механизмом. Клетки БРШ накапливаются в лимфоидной ткани, выделяя цитокины. Цитокины привлекают нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы и моноциты, которые образуют основную часть лимфатического узла при ЛХ. К факторам риска относятся: иммунодефицитные состояния, инфицирование вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ), состояние при иммуносупрессивной терапии, изучаются связи аллергических заболеваний с ЛХ [7, 8].

M. Rafiq et al. [8] обнаружили, что у лиц с ранее диагностированным аллергическим заболеванием и экземой значительно выше вероятность развития ЛХ. Был проведен анализ документации 1236 пациентов с ЛХ, которые имели аллергические заболевания, такие как бронхиальная астма (БА), экзема, аллергический ринит, учитывалось применение кортикостероидных препаратов, проводилось сравнение с контрольной группой (n=7416). Риск ЛХ возрастал в 1,4 раза при наличии в анамнезе аллергического заболевания или только экземы. Эта связь не зависела от лечения стероидами в анамнезе, хотя предыдущее применение стероидов также повышало риск развития ЛХ независимо от статуса аллергического заболевания. Эти результаты дополняют растущее число доказательств того, что аллергические заболевания и иммуносупрессии играют важную роль в развитии ЛХ [8, 9].

Представляем собственное клиническое наблюдение ЛХ у ребенка с БА (получено согласие законного представителя на публикацию клинического наблюдения в обезличенном виде).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок И., 2011 г. р., родился от 2-й беременности, первых срочных самостоятельных родов, с массой тела при рождении 2700 г, длиной тела 49 см. Ребенок находился на грудном вскармливании до 2 мес., развивался соответственно возрасту, привит по национальному календарю прививок. Отмечался отягощенный аллергический анамнез: у матери — аллергическая реакция на лимон; у отца — отек Квинке на укусы пчел; у двоюродной бабушки по линии матери — отек Квинке при употреблении кока-колы.

Ребенок перенес ветряную оспу, ежегодно отмечались ОРЗ (3–4 раза в год), обструктивные бронхиты с 10 мес., проявления атопического дерматита с полутора лет (предположительно после употребления шоколада), поллиноз с 2 лет, БА с 10-летнего возраста.

С 2014 г. ежегодно отмечались явления поллиноза. В 2017 г. проведено аллергологическое обследование: сенсibilизация не выявлена. В течение всего лета 2018 г. отмечался зуд в глазах. По результатам кожных скарификационных проб (от 08.10.2018) выявлена сенсibilизация к домашней пыли (++) , эпителию кошки (++) , шерсти собаки (+) , шерсти овцы (+) , пыльце березы (+++) , ольхи (+) , лещины (++) , клена (+) , кукурузы (+) , амброзии (+) , подсолнечника (+) . С 24.01.2019 по 03.02.2019 проведен курс аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) аллергенами пыльцы березы, ольхи, лещины в условиях 23-го отделения ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» (ДГКБ св. Владимира). После проведенного курса АСИТ отмечалось улучшение, в период цветения симптомы поллиноза у мальчика проявлялись слабо. С 10.02.2020 по 18.02.2020 проведен 2-й курс АСИТ аллергенами пыльцы березы, ольхи, лещины в условиях пульмонологического отделения ДГКБ св. Владимира. Весной 2020 г. явления поллиноза у пациента не отмечались.

В октябре 2020 г. проведен 3-й курс АСИТ аллергенами пыльцы березы, ольхи, лещины. Весной 2021 г. — состояние стабильное. С июня 2021 г. периодическое чиханье — купировано антигистаминными препаратами (АГП). С августа 2021 г. — более выраженные заложенность носа, чиханье. Получал только АГП эпизодически. В сентябре 2021 г. проведен 4-й курс АСИТ аллергенами пыльцы березы, ольхи, лещины. В октябре и декабре 2021 г. пациент перенес острый обструктивный бронхит.

Компьютерная спирометрия от 07.04.2022: обструкция средних и мелких бронхов 1-й степени. Проба с бронхолитиком (сальбутамолом) сомнительная.

Риноконъюнктивальные проявления весной 2022 г. отсутствовали. Однако 06.05.2022 отмечен приступ бронхообструкции на фоне полного здоровья. Получал беродуал в течение четырех дней.

Компьютерная спирометрия от 24.05.2022: обструкция средних и мелких бронхов 1-й степени. На основании обследования выставлен диагноз БА.

Мальчик 17.08.2022 госпитализируется в отделение пульмонологии в ДГКБ св. Владимира для проведения 5-го курса АСИТ с диагнозом: БА, атопическая форма, легкое течение, период ремиссии.

Проведена спирометрия 18.08.2022. Заключение: показатели вентиляционной способности легких в пределах условной нормы, проба с сальбутамолом положительная.

Результаты лабораторного обследования приведены в таблицах 1, 2.

Заключение по данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) от 18.08.2022: на рентгенограмме в прямой проекции очаговые, инфильтративные тени достоверно не определяются. На фоне выраженного обогащения легочного рисунка с обеих сторон определяются очагоподобные тени невысокой плотности с нечеткими контурами. Определяется расширение верхнего средостения влево за счет суммации с тенью дуги аорты? Объемного образования? Трахея несколько отеснена вправо. Корни легких недостаточно структурированы, тяжистые. Показана КТ ОГК

Таблица 1. Результаты клинического анализа крови пациента И. в динамике
Table 1. Complete blood count results over time

Параметр Parameter	18.08.2022	25.08.2022	03.10.2022	31.10.2022	21.02.2023	Референтные значения Reference values
Гемоглобин, г/л / Hgb, g/L	126	155	136	131	128	115–155
Эритроциты, $10^{12}/л$ / RBC, $10^{12}/L$	4,37	5,45	4,79	4,71	4,03	4,0–5,2
Лейкоциты, $10^9/л$ / WBC, $10^9/L$	11,05	10,86	12,6	3,77	4,74	4,5–13,0
Гематокрит, % / Hct, %	37,3	45,4	40,6	39,8	38,6	35–45
Тромбоциты, $10^9/л$ / PLT, $10^9/L$	482	368	475	328	229	181–521
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	19,8	16,3	14,5	41,3	32,1	19–50
Нейтрофилы, % / Neutrophils, %	61,9	69,8	68,4	43,7	56,3	40–60
Моноциты, % / Monocytes, %	8,6	6,7	6,7	12,4	10,1	1–11
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	8,1	6,1	9,8	2,1	1,2	1–5
Базофилы, % / Basophils, %	0,5	0,5	0,6	0,5	0,3	0–1
СОЭ по Вестергрену, мм/ч / ESR, mm/h	16	16	32	37	41	До 10

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. Hgb, hemoglobin; RBC, red blood cells; WBC, white blood cells; Hct, hematocrit; PLT, platelets; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови пациента И. в динамике
Table 2. Blood biochemistry results over time

Параметр Parameter	18.08.2022	03.10.2022	01.11.2022	22.02.2023	Референтные значения Reference values
Билирубин непрямой (свободный неконъюгированный), мкмоль/л Indirect bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	4,57	4,27	4,71	4,62	0–17
Альбумин, г/л / Albumin, g/L	44,30	41,4	45,90	45,0	35–52
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	5,68	5,4	5,8	5,4	5–21
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	53,3	51,8	52,8	51,1	44–110
Общий белок, г/л / Total protein, g/L	77,2	81,0	70,6	68,7	57–80
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л / Aspartate aminotransferase, U/L	20,78	21,60	29,30	39,10	0–35
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л / Alanine aminotransferase, U/L	13,79	12,30	37,50	19,00	0–45
Билирубин прямой (конъюгированный) моноглюкуронид и диглюкуронид, мкмоль/л / Direct (conjugated) bilirubin mono- and diglucuronide, $\mu\text{mol/L}$	1,11	1,13	1,09	1,07	0–4
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L	4,28	3,76	3,54	4,10	1,8–6,4

для дообследования. Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

На основании полученных результатов показана консультация онкогематолога в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Москва).

Аллерген туберкулезный рекомбинантный от 19.08.2022 в стандартном разведении 0,1 мл внутривенно однократно. Заключение: результат отрицательный.

Ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной системы от 22.08.2022: эхо-признаки объемных образований в проекции ворот печени, на момент осмотра расцениваемые как увеличенные лимфатические узлы.

Консультация фтизиатра от 22.08.2022: данных за туберкулез не выявлено.

Со слов мамы, 25.08.2022 вечером после выписки из стационара ДГКБ св. Владимира заметила отек шеи и наличие образования в надключичной области (рис. 3). Обратились самостоятельно в приемный покой ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

На КТ ОГК от 29.08.2022 отмечаются множественные резко увеличенные, с тенденцией к слиянию лимфатические узлы и крупные конгломераты. Слева: нижнечелюстные лимфатические узлы до 6 мм, глубокие шейные — от 4 до 15 мм, поверхностные шейные — до 12 мм, надключичные — до 20×17 мм, увеличенные яремные — от 7 до 18 мм, нижние шейные — 14,5, подключичные множественные, сливающиеся в конгломераты — от 14×17 до 28,4×30 мм, вышеописанные конгло-

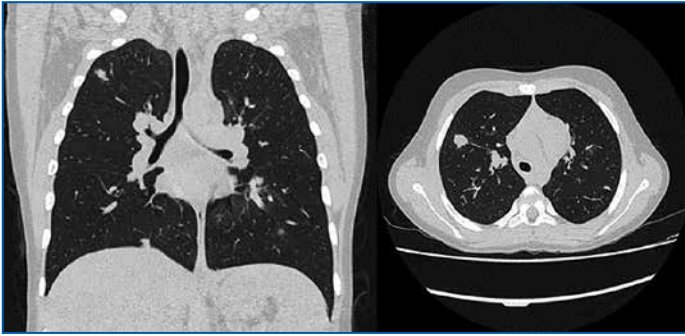


Рис. 1. КТ ОГК пациента И. от 19.08.2022. Объемное образование средостения, лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов, очаговое поражение легких

Fig. 1. Chest CT (August 19, 2022). Mediastinal volumetric mass, intrathoracic lymphadenopathy, focal lung lesion

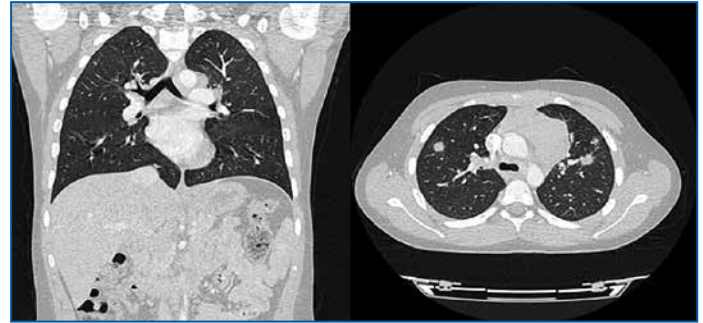


Рис. 2. КТ ОГК с контрастом пациента И. от 19.08.2022. Изменения соответствуют лимфопролиферативному процессу с поражением лимфоузлов над и под диафрагмой

Fig. 2. Chest CT with contrast (August 19, 2022). Lymphoproliferative disease with supra- and infradiaphragmatic lymph node involvement

мераты оказывают объемное воздействие на яремную вену слева, смещая и компримируя последнюю. Справа нижнечелюстные лимфатические узлы до 11 мм, глубокие шейные — от 4,0 до 8,5 мм, поверхностные шейные — до 7,3 мм, надключичные — до 7,3 мм, увеличенные яремные — от 7 до 18 мм, нижние шейные — 2,3 мм, подключичные — единичные. В средостении также определяются крупные конгломераты: в ложе тимуса конгломерат общим размером 48×26×72 мм, парааортально (латеральнее дуги аорты) — 32,4×54,8×55,5 мм, паратрахеальные конгломераты до 10 мм, бронхопульмональные — до 7,5 мм. После внутривенного введения контрастного препарата вышеописанные конгломераты лимфатических узлов активно накапливают контрастный препарат. КТ ОГК: в обоих легочных полях билатерально полисегментарно визуализируются мягкотканые очаги, без четких контуров с перифокальной реакцией, накапливающие контрастный препарат, с максимальными размерами: в S2 справа — 10 мм, S3 справа — 12,3 мм, S4 справа — 12,5 мм, S9 справа — 12 мм, S1/2 слева — 17 мм. В теле грудины визуализируется остеолитический очаг с истончением кортикального слоя. Отмечаются парааортальные лимфоузлы максимального размера 19×31 мм. Заключение: КТ-картина соответствует лимфопролиферативному процессу (рис. 4).

Проведена операционная биопсия левого надключичного лимфоузла 08.09.2022. Заключение исследования биопсийного материала от 19.09.2022: ЛХ, нодулярный склероз.

Результаты позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) от 26.09.2022 представлены на рисунке 5.

Анализ крови на антитела IgG к *Cytomegalovirus* (ИФА) от 03.10.2022: индекс позитивности 5,68 Ед/мл (норма 0,00–0,90 Ед/мл). Анализ крови на антитела к ВЭБ от 04.10.2022: 33,9 ЕД/мл (норма 0,15 ЕД/мл).

Получено информированное согласие на лечение по программе EuroNe-PHL-C1 (с 04.10.2022). Была запланирована химиотерапия для пациентов терапевтической группы III.

С 04.10.2022 по 18.10.2022 проведена химиотерапия цикла ОЕРА № 1: преднизолон 60 мг/м²/сут (75 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,9 мг) в/в струйно в дни 1, 8, 15 (18) № 3; доксорубин 40 мг/м² (50 мг) в/в за 4 ч в дни 1, 15 (18) № 2; этопозид 125 мг/м² (156 мг) в/в 2 ч в дни 1–5 № 5. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os* с 10.10.2022

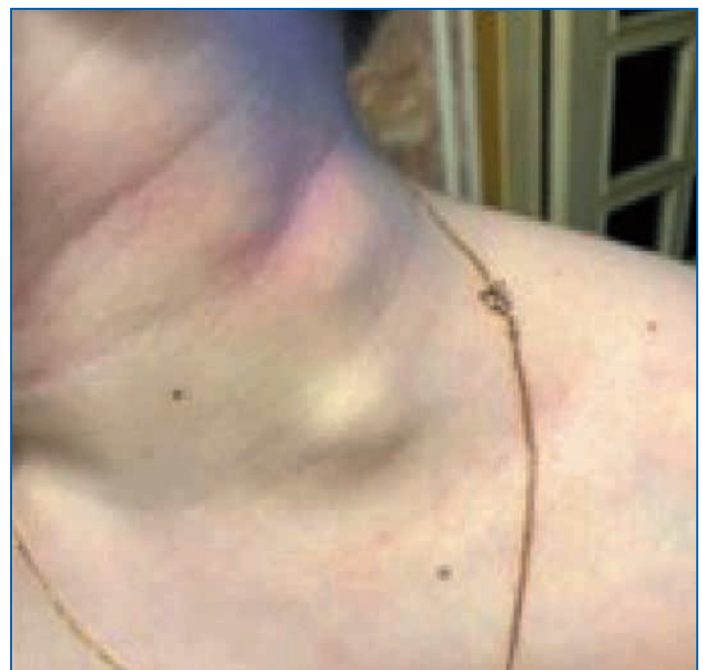


Рис. 3. Отек шеи и наличие образования в надключичной области от 25.08.2022

Fig. 3. Neck edema and supraclavicular mass (August 25, 2022)

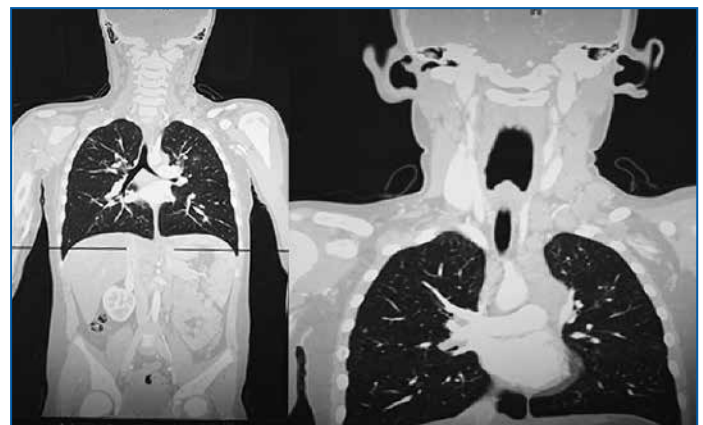


Рис. 4. КТ ОГК пациента И. от 29.08.22. КТ-картина соответствует лимфопролиферативному процессу

Fig. 4. Chest CT (August 29, 2022). Lymphoproliferative process

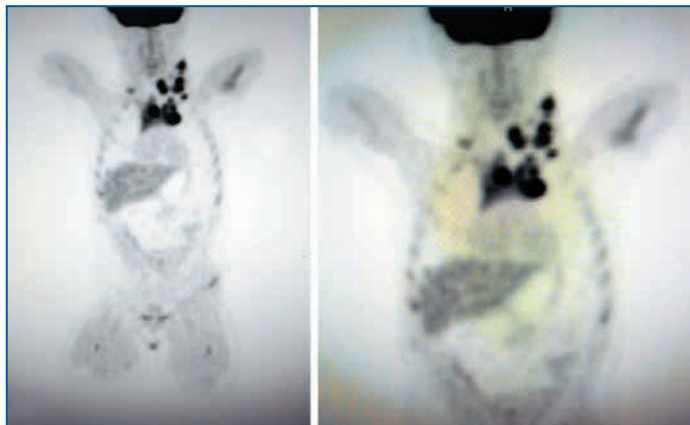


Рис. 5. ПЭТ пациента И. от 26.09.2022. Картина гиперметаболического лимфопролиферативного заболевания с поражением лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы (шейно-надключичных, внутригрудных с формированием конгломерата в переднем средостении, конгломератов внутрибрюшных, забрюшинных), паренхимы легких, костей

Fig. 5. PET (September 26, 2022). Hypermetabolic lymphoproliferative disease affecting supra- and infradiaphragmatic lymph nodes (cervical-supraclavicular, intrathoracic with conglomerate in the anterior mediastinum, intraabdominal and retroperitoneal conglomerates), lung parenchyma, bones

(профилактика пневмоцистной пневмонии). Химиотерапию перенес в полном объеме.

С 01.11.2022 по 15.11.2022 проведена химиотерапия цикла ОЕРА № 2 (S тела=1,27 м²): преднизолон 60 мг/м²/сут (77,5 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,9 мг) в/в струйно в дни 1, 8, 15 № 3; доксорубин 40 мг/м² (51 мг) в/в за 4 ч в дни 1, 15 № 2; этопозид 125 мг/м² (160 мг) в/в за 2 ч в дни 1–5 № 5. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os*. Химиотерапию перенес удовлетворительно. Результаты лабораторного обследования в динамике см. в таблицах 1 и 2.

С 30.11.2022 начата химиотерапия цикла COPDAC № 1: преднизолон 40 мг/м²/сут (50 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,9 мг) в/в струйно в дни 1, 8 № 2; циклофосфамид 500 мг/м² (630 мг) в/в за 1 ч в дни 1, 8 № 2; дакарбазин 250 мг/м² (315 мг) в/в за 30 мин в дни 1–3 № 3. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os*, ондансетрон 8 мг в/в струйно в дни 1–3, 8 (антиэметическая терапия), месна 800 мг в/в струйно в дни введения циклофосфамида (профилактика геморрагического цистита). Химиотерапию перенес удовлетворительно. Инфекционных эпизодов не было.

С 28.12.2022 начата химиотерапия цикла COPDAC № 2: преднизолон 40 мг/м²/сут (52,5 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,9 мг) в/в струйно в дни 1, 8, № 2; циклофосфамид 500 мг/м² (640 мг) в/в за 1 ч в дни 1, 8 № 2; дакарбазин 250 мг/м² (320 мг) в/в за 30 мин в дни 1–3 № 3. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os*, ондансетрон 8 мг в/в струйно в дни 1–3, 8, месна 800 мг в/в струйно в дни введения циклофосфамида. Химиотерапию перенес удовлетворительно. Инфекционных эпизодов не было.

С 25.01.2023 по 08.02.2023 проведена химиотерапия цикла COPDAC № 3: преднизолон 40 мг/м²/сут (50 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,8/1,9 мг) в/в

струйно в дни 1, 8 № 2; циклофосфамид 500 мг/м² (623 мг) в/в за 1 ч в дни 1, 8 № 2; дакарбазин 250 мг/м² (311 мг) в/в за 30 мин в дни 1–3 № 3. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os*, ондансетрон 8 мг в/в струйно в дни 1–3, 8, месна 800 мг в/в струйно в дни введения циклофосфамида. Химиотерапию перенес удовлетворительно. Инфекционных эпизодов не было.

С 21.02.2023 начата химиотерапия цикла COPDAC № 4: преднизолон 40 мг/м²/сут (50 мг) перорально в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² (1,9 мг) в/в струйно в дни 1, 8 № 2, циклофосфамид 500 мг/м² (627 мг) в/в за 1 ч в дни 1, 8 № 2; дакарбазин 250 мг/м² (314 мг) в/в за 30 мин в дни 1–3 № 3. Сопроводительная терапия: ко-тримоксазол 960 мг 3 дня в неделю *per os*, ондансетрон 8 мг в/в струйно в дни 1–3, 8, месна 800 мг в/в струйно в дни введения циклофосфамида, глутаминовая кислота 500 мг 2 р/сут *per os* ежедневно, урсодезоксихолевая кислота 500 мг 1 р/сут *per os* ежедневно (с 23.02.2023). Химиотерапию перенес удовлетворительно. Инфекционных эпизодов не было.

На КТ ОГК от 23.05.2023: значительный регресс лимфопролиферативного процесса на уровне шеи и частичный регресс патологического процесса в средостении (рис. 6).

В рамках диспансерного наблюдения 24.08.2023 пациент консультирован онкогематологом в ГБУЗ «Морозовской ДГКБ ДЗМ». Сохраняется ремиссия основного заболевания. На данный момент пациент чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет. Рекомендовано продолжить динамическое наблюдение в рамках 1-го года после окончания химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем клиническом наблюдении у пациента заболевание выявлено случайно при проведении КТ ОГК в возрасте 11 лет. БА диагностирована в возрасте 10 лет, данных за предшествующую ВЭБ-инфекцию не отмечалось. Диагноз установлен только в результате гистологического исследования биоптата пораженного лимфоузла и обнаружения специфических многоядерных клеток.

Этиология ЛХ до сих пор неизвестна, однако обсуждаются такие факторы риска, как предшествующая ВЭБ-инфекция и иммунокомпрометирующие состояния (трансплантация органов или ВИЧ-инфекция). Заболевание остается излечимым, с благоприятным прогнозом среди пациентов детского возраста, так как пятилетняя выживаемость оценивается в 98% как после химиотерапии, так и в сочетании химиотерапии с лучевой терапией. Несмотря на существенные успехи терапии ЛХ у детей, сохраняется определенное количество терапевтических неудач: 5% пациентов с ЛХ оказываются рефрактерными к терапии первой линии и 5% пациентов имеют рецидив заболевания, причем в 90% случаев он происходит в течение первых двух лет. У детей младшего возраста ЛХ является редкой патологией [10].

В дополнение к установленным факторам риска важно обращать внимание на растущую доказательную базу наличия изменения иммунной системы после аллергических заболеваний [7, 8]. В отличие от воспалительных заболеваний лимфатических узлов увеличенный при ЛХ узел совершенно безболезненный, плотной консистенции, покрывающая его кожа не изменена, нет повышения местной температу-

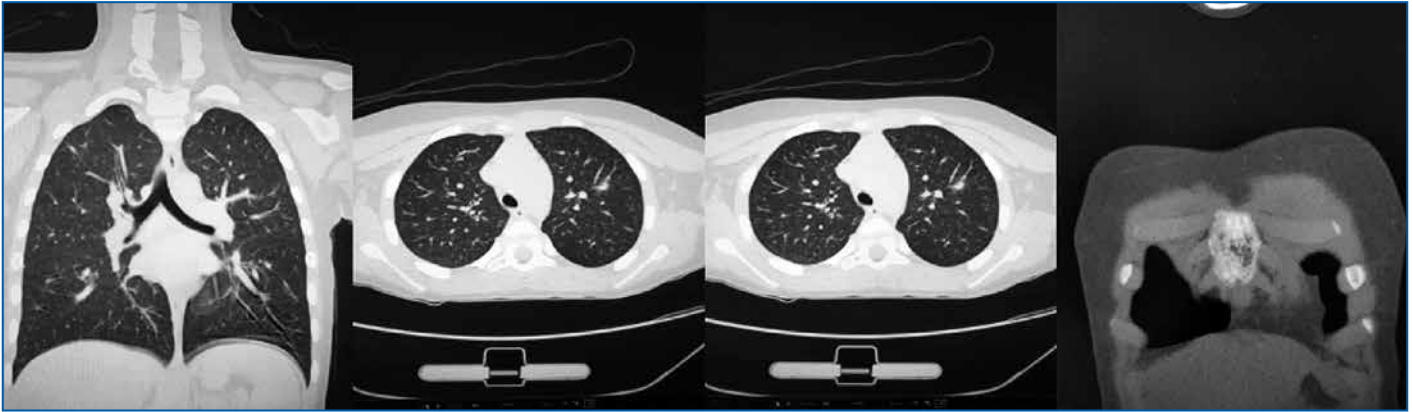


Рис. 6. КТ ОГК пациента И. от 23.05.2023. Значительный регресс лимфопролиферативного процесса на уровне шеи и частичный регресс патологического процесса в средостении. В средостении визуализируется конгломерат лимфатических узлов латеральнее левой доли тимуса. Очаговое поражение обоих легких с умеренно выраженной положительной динамикой в сравнении с прошлым исследованием

Fig. 6. Chest CT (May 23, 2023). Significant regression of the lymphoproliferative process in the neck and partial regression of the disease in the mediastinum. A conglomerate of lymph nodes lateral to the left lobe of the thymus is seen in the mediastinum. Focal lesion of both lungs with moderate improvement compared with the previous CT

ры над узлом. У трети пациентов наблюдаются системные симптомы, такие как лихорадка, ночная потливость и потеря массы тела, у многих пациентов отмечается постоянный зуд. Внутригрудная ЛХ может ассоциироваться с непродуктивным кашлем, одышкой, болью в груди или синдромом верхней полой вены.

Биопсия является обязательной для диагностики ЛХ. Злокачественная клетка БРШ должна быть идентифицирована при биопсии в клеточном контексте нормальных реактивных лимфоцитов, эозинофилов и гистиоцитов для подтверждения окончательного диагноза. При сохранении лимфаденита необходимы обязательная консультация онколога и диагностическая биопсия лимфатического узла, так как эффективность лечения зависит от ранней диагностики и своевременно начатого комплексного целевого лечения [8, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома Ходжкина на ранних стадиях не имеет специфических признаков и характеризуется высокой степенью вариабельности клинической картины, что осложняет клиническую диагностику, особенно в детском возрасте. Принимая во внимание увеличение доказательной базы, наличие изменений иммунной системы при аллергических заболеваниях и связи аллергических заболеваний с ЛХ, важно учитывать наличие аллергопатологии в анамнезе. Необходимо проводить дифференциальную диагностику ЛХ с инфекционными заболеваниями. Диагноз устанавливается только при гистологическом исследовании биоптата пораженных лимфоузлов и обнаружении специфических многоядерных клеток. Точный диагноз ЛХ важен для индивидуализации клинической помощи.

Литература / References

1. Perry A.M., Smith L.B., Bagg A. Classic Hodgkin Lymphoma — Old Disease, New Directions: An Update on Pathology, Molecular Features and Biological Prognostic Markers. *Acta Med Acad.* 2021;50(1):110–125. DOI: 10.5644/ama2006-124.329.

2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed., revised. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer; 2017.

3. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.

Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018 (in Russ.).

4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. (Electronic resource.) URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (access date: 26.01.2024).

5. Мякова Н.В. Новое о лимфоме Ходжкина. (Электронный ресурс.) URL: <https://podari-zhizn.ru/ru/publications/30783> (дата обращения: 29.10.2023).

Myakova N.V. New information about Hodgkin's lymphoma. (Electronic resource.) URL: <https://podari-zhizn.ru/ru/publications/30783> (access date: 10.29.2023) (in Russ.).

6. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина: от Томаса Ходжкина до наших дней. *Клиническая онкогематология.* 2008;1(2):114–118. Demina E.A. Hodgkin's lymphoma: since Thomas Hodgkin up to modern days. *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2008;1(2):114–118 (in Russ.).

7. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Шумская Е.И., Пискунов Р.О. Экспрессионные микрочипы: возможности применения в клинической онкологии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2023;11(2):229–240. DOI: 10.23888/HMJ2023112229-240.

Kulikov E.P., Mertsalov S.A., Shumskaya E.I., Piskunov R.O. Expression microarrays: possibilities of application in clinical oncology. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2023;11(2):229–240 (in Russ.). DOI: 10.23888/HMJ2023112229-240.

8. Rafiq M., Hayward A., Warren-Gash C. et al. Allergic disease, corticosteroid use, and risk of Hodgkin lymphoma: A United Kingdom nationwide case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):868–876. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.033.

9. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Risk of Hodgkin's Lymphoma in allergic disease. (Electronic resource.) URL: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/latest-research-summaries/the-journal-of-allergy-and-clinical-immunology/2019/risks> (access date: 29.10.2023).

10. Ramdani H., Ayad G., Moueqqit O. et al. What Lies Behind the Cannonball Pulmonary Metastases: Hodgkin's Lymphoma? *Cureus.* 2022;14(4):e24351. DOI: 10.7759/cureus.24351.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белых Наталья Анатольевна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5533-0205.

Черненко Алексей Павлович — студент ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0009-0005-0257-5435.

Михайлова Юлия Владимировна — врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0009-0004-8495-8001.

Пизнюр Инна Владимировна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-9267-439X.

Контактная информация: Пизнюр Инна Владимировна, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.01.2024.

Поступила после рецензирования 21.02.2024.

Принята в печать 20.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya A. Belykh — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinics Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5533-0205.

Aleksei P. Chernenko — student, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-0257-5435.

Yuliya V. Mikhaylova — allergist & immunologist, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-8495-8001.

Inna V. Piznyur — assistant of the Department of Faculty and Polyclinics Pediatrics with the Course of Pediatrics of the Faculty of Additional Professional Education, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9267-439X.

Contact information: Inna V. Piznyur, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 29.01.2024.

Revised 21.02.2024.

Accepted 20.03.2024.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т.е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т.п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графиками. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: article@doctormedia.ru.

**XIV ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**



ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ – ДОСТИЖЕНИЯ И НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

12-13 сентября 2024 г.



Подробности на сайте:
www.expodata.info

г. Москва, ТК Альфа, Измайловское ш. д. 71-А

ВТОРОЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

XXI ВЕКА



Председатель Конгресса
д.м.н., академик РАН,
профессор, главный внештатный
пульмонолог МЗ РФ
СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ АВДЕЕВ

20-21 июня 2024 года

г. Москва, ул. Лесная, 15, конференц-зал отеля «Сафмар Лесная»,
с онлайн трансляцией

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА:

- бронхообструктивные заболевания,
- инфекционные заболевания дыхательной системы,
- интерстициальные заболевания лёгких,
- лёгочная артериальная гипертензия,
- заболевания дыхательной системы у пациентов с коморбидными заболеваниями,
- респираторная поддержка у пациентов с заболеваниями дыхательной системы,
- редкие и наследственные заболевания дыхательной системы,
- торакальная хирургия,
- ночные расстройства дыхания,
- паллиативная помощь пациентам с заболеваниями органов дыхания

Участники:

врачи пульмонологи, терапевты, педиатры, рентгенологи, ревматологи, торакальные хирурги, кардиологи, врачи функциональной диагностики из 10 стран мира.

Рабочий язык Конгресса русский.

Регистрация
обязательна





РНИМУ
им. Н.И. Пирогова

18 мая 2024

Москва

КОНГРЕСС СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

📍 Центр Международной Торговли (ЦМТ) Москвы,
подъезд 7, Краснопресненская набережная, 12

🕒 09:00 - 18:00

pediatric-congress.ru

Научно-практическая конференция

«СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА 2024»



Документация по данному мероприятию
будет представлена в Комиссию по оценке
учебных мероприятий и материалов для НМО.



Подробности на сайте:
www.exprodata.info

10-11 октября 2024 г.

Кластер «Ломоносов»
Раменский бульвар, 1

