

АЛЛЕРГОЛОГИЯ/ИММУНОЛОГИЯ

КРАПИВНИЦА

Роль растворимых рецепторов к C1q-компоненту комплемента в патогенезе хронической спонтанной крапивницы

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Данные новых международных согласительных документов по классификации, диагностике и лечению аллергического ринита

ИНСЕКТНАЯ АЛЛЕРГИЯ

Особенности диагностики аллергии к яду перепончатокрылых насекомых

ДЕТСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Уровень IL-22 как прогностический маркер тяжести атопического дерматита; особенности течения бронхиальной астмы у детей с паразитарной инвазией



Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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 строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах 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 на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

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.

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: postmaster@doctormedia.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НИИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НИИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 3, 2019

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, Москва г, Ротная ул, дом № 8
 Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
 Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
 URL: http://www.rmj.ru

директор

А.М. Шутая

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтияпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровозовская, д. 20, стр. 3
 Тираж 15 000 экз. Заказ № 258691

Распространяется по подписке (индекс 57972)

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

Свидетельство о регистрации средства
 массовой информации

ПИ №ФС77-73421 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 ответ-
 ственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
 и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
 с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
 письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изда-
 ний ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,750

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

20.05.2019

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей**
Р.Я. Мешкова, А.В. Витчук, С.А. Аксенова, Н.В. Ковригина 3
- Анализ роли аллергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности аллерген-специфической иммунотерапии**
Л.Р. Хабибулина, Н.В. Власова, М.В. Манжос, Л.М. Кавеленова 7
- Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей**
Е.А. Коков, Н.В. Колесникова, Л.Н. Кокова, Т.М. Андропова 11
- Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с atopическим дерматитом**
О.А. Башкина, М.А. Самотруева, Л.Р. Пахнова 15
- Пищевая анафилаксия у детей дошкольного возраста как фактор риска развития респираторной аллергии в будущем**
Т.С. Лепешкова, Е.К. Бельтюков, В.В. Наумова 19
- Влияние противопаразитарной терапии на течение бронхиальной астмы у детей**
Р.М. Файзуллина, А.В. Санникова, Н.В. Самигуллина, Р.Р. Гафурова, Р.Н. Валеева, А.К. Ханова 22
- Ультразвуковая оценка динамики состояния органов иммунной системы у детей с гипертрофией небных миндалин при консервативной терапии с применением препарата комплексного действия азоксимера бромида**
О.В. Возгомент, А.Г. Надточий, Е.П. Карпова, Я.С. Авальян, А.И. Аминова, А.А. Акатова 27
- Оптимизация концентрации аллергенов для использования в тесте активации базофилов**
Н.В. Бычкова, А.Е. Учеваткина, Я.И. Козлова, Е.В. Фролова, Г.А. Новик, Н.М. Калинина 32
- Оценка напряженности популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у здоровых взрослых**
А.П. Топтыгина, Т.Г. Клыкова, М.А. Смердова, А.Ю. Зеткин 36
- ОБЗОРЫ**
- Особенности диагностики аллергии к яду перепончатокрылых насекомых**
Д.В. Шабанов, Л.Л. Лазаренко, Т.Г. Федоскова, Е.А. Рыбникова 40
- ЛЕКЦИИ**
- Антигистаминные препараты 2-го поколения при аллергическом рините: опыт реальной клинической практики**
О.С. Бодня, Н.М. Ненашева 45
- ОБМЕН ОПЫТОМ**
- Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе**
Э.В. Чурукина 51
- Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией**
Е.В. Надей, Г.И. Нечаева 57
- ХРОНИКА НАУЧНОЙ ЖИЗНИ** 61

Уважаемые коллеги!

Вашему вниманию предлагается очередной номер «PMЖ», посвященный актуальным проблемам аллергологии и клинической иммунологии.

Аллергические заболевания в последнее десятилетие привлекают все более пристальное внимание врачей разных специальностей в связи с неуклонным ростом числа больных с аллергопатологией. Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарная специальность, охватывающая в том числе вопросы органических патологий, способствующих формированию иммунодефицитных состояний. В данном выпуске представлены материалы, посвященные современным подходам к диагностике и терапии наиболее распространенных заболеваний аллергического генеза, иных иммунозависимых заболеваний, а также последним достижениям в области иммунокоррекции.

Практически все фармацевтические препараты, применяемые для контроля аллергических заболеваний, зарегистрированные в мире, доступны нашим врачам. Интерес представляют лекции ведущих специалистов в области респираторной аллергологии с освещением опыта реальной клинической практики с позиций доказательной медицины по применению антигистаминных препаратов и топических глюкокортикостероидов.

Формирование atopических заболеваний, как правило, взаимообусловлено. В предлагаемом вашему вниманию выпуске опубликованы исследования по выявлению фактора риска развития респираторной аллергии — пищевой анафилаксии у детей дошкольного возраста, рассмотрены механизмы ее формирования. Представляет также интерес оригинальная статья, посвященная прогностической значимости интерлейкина-22, участвующего в развитии значительного числа заболеваний аутоиммунного генеза, в частности atopического дерматита (АтД) у детей раннего возраста. Детальное изучение патогенетической роли цитокинов — высокочувствительных маркеров активации иммунных процессов при АтД — способствует более глубокому пониманию механизмов формирования АтД. Известно также, что дисфункции иммунной системы при АтД способствуют развитию осложнений и сопутствующей патологии, в т. ч. инфекционной природы, усилению аллергического воспаления, что обуславливает включение в комплексное лечение современных иммуномодулирующих препаратов, опыт применения которых представлен вашему вниманию. Комплексная терапия с применением современных иммуномодуляторов позволяет избежать хирургического вмешательства при гипертрофии небных миндалин, являющейся распространенной проблемой среди детского контингента. Об этом также идет речь на страницах нашего выпуска.

Расширение возможностей молекулярной аллергодиагностики позволяет выявить с высокой точностью причинно-значимый фактор для дальнейшего эффективного применения аллергенспецифической иммунотерапии — единственного патогенетического метода лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний. Анализ роли аллергокомпонентов, представленный в оригинальной статье исследователей из Самары, показывает их значение в прогнозировании эффективности указанного метода.

В выпуске можно ознакомиться с современными методами диагностики инсектной аллергии, в т. ч. с тестом базофильной активации, с успехом применяющимся в диагностике других аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, АтД и др.).

Одним из наиболее распространенных заболеваний кожи, которое тяжело поддается контролю, является хроническая крапивница. В оригинальной работе авторов — представителей известной аллергологической школы г. Смоленска показаны результаты углубленного исследования по изучению клинко-патогенетической роли растворимых рецепторов к комплементу (C1qR1) при хронической спонтанной крапивнице.

В номере имеются материалы, касающиеся механизмов воспаления при вирусных инфекциях. Представляется крайне важным проведенный ведущими исследователями в области эпидемиологии и микробиологии анализ напряженности популяционного иммунитета к наиболее распространенным инфекциям вирусной природы у взрослого контингента больных.

От имени редакции «PMЖ» выражаю искреннюю признательность и благодарность всем авторам представленных материалов. Надеюсь, что их работы будут способствовать повышению уровня профессиональной подготовки аллергологов-иммунологов и наших коллег — врачей других специальностей.



Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей

Профессор Р.Я. Мешкова, А.В. Витчук, С.А. Аксенова, Н.В. Ковригина

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-патогенетическую роль растворимых рецепторов к комплементу (C1qR1) у больных хронической спонтанной крапивницей (ХСК), а также сопоставить полученные результаты с клиническими особенностями заболевания.

Материал и методы: в исследование включены 49 больных ХСК. В группу 1 вошли 36 больных с сочетанием ХСК и ангиоотеков (АО) со средним возрастом 43,8±2,96 года, в группу 2 — 13 больных ХСК без АО со средним возрастом 40,5±4,3 года. Группу контроля составили 34 здоровых донора со средним возрастом 39,1±2,25 года. Концентрацию C1qR1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (USA) на ридере Dynex Technologies.

Результаты исследования: выявлено, что у пациентов с ХСК и АО концентрация C1qR1 достоверно выше, чем у таковых без АО (0,32±0,07 пг/мл и 0,17±0,05 пг/мл соответственно, $p<0,05$). У больных с длительностью ХСК более 5 лет концентрация C1qR1 достоверно ниже, чем у таковых с длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 5 лет (0,09±0,02 пг/мл, 0,22±0,03 пг/мл и 0,41±0,16 пг/мл соответственно, $p<0,05$). Различий в концентрации C1qR1 у пациентов с ХСК в зависимости от пола не найдено: у женщин она составила 0,24±0,04 пг/мл, у мужчин — 0,41±0,20 пг/мл ($p>0,05$). Зависимость концентрации C1qR1 от возраста также не установлена: у больных 18–39 лет она составила 0,24±0,04 пг/мл, у больных 40–59 лет — 0,18±0,04 пг/мл, у больных 60 лет и старше — 0,46±0,24 пг/мл ($p>0,05$).

Заключение: впервые показано, что в патогенезе ХСК участвуют растворимые рецепторы к C1q-компоненту комплемента. У больных с более тяжелыми формами ХСК, сопровождающимся АО, выявлено достоверное увеличение содержания растворимых рецепторов к C1q-компоненту комплемента по сравнению с больными ХСК без АО. В лечении резистентных форм ХСК на первом и втором этапах оптимальным является выбор тех неседативных антигистаминных препаратов, которые выпускаются в двух дозировках (например, ЭСПА-БАСТИН®).

Ключевые слова: хроническая спонтанная крапивница, рецептор к C1q-компоненту комплемента, C1qR1, система комплемента, гистамин, антигистаминные препараты, эбастин, ЭСПА-БАСТИН.

Для цитирования: Мешкова Р.Я., Витчук А.В., Аксенова С.А., Ковригина Н.В. Клинико-патогенетическая роль рецепторов к комплементу у больных хронической спонтанной крапивницей. РМЖ. 2019;3:3–6.

ABSTRACT

Clinical pathogenic role of complement receptors in chronic spontaneous urticaria

R.Ya. Meshkova, A.V. Vitshuk, S.A. Aksenova, N.V. Kovrigina

Smolensk State Medical University

Aim: to analyze clinical pathogenic value of soluble complement receptor (C1qR1) in patients with chronic spontaneous urticaria and to compare the findings with clinical characteristics of the disease.

Patients and Methods: the study enrolled 49 patients with chronic spontaneous urticaria. Group 1 included 36 patients with chronic spontaneous urticaria and angioedema (mean age 43.8±2.96 years). Group 2 included 13 patients with chronic spontaneous urticaria only (mean age 40.5±4.3 years). Control group included 34 healthy individuals (mean age 39.1±2.25 years). Serum C1qR1 concentration was measured by ELISA.

Results: in patients with chronic spontaneous urticaria and angioedema, C1qR1 level was significantly higher than in patients without angioedema (0.32±0.07 pg/mL and 0.17±0.05 pg/mL, respectively, $p<0.05$). In chronic spontaneous urticaria duration more than 5 years, C1qR1 concentration is significantly lower than in disease duration less than 5 years and 1 year to 5 years (0.09±0.02 pg/mL, 0.22±0.03 pg/mL, and 0.41±0.16 pg/mL, respectively, $p<0.05$). Neither gender differences (0.24±0.04 pg/mL in women and 0.41±0.20 pg/mL in men, $p>0.05$) nor age differences (0.24±0.04 pg/mL in 18–39 years, 0.18±0.04 pg/mL in 40–59 years, and 0.46±0.24 pg/mL over 60 years, $p>0.05$) in C1qR1 levels were found in patients with chronic spontaneous urticaria.

Conclusions: it was demonstrated for the first time that soluble receptors to C1q component are involved in the pathogenesis chronic spontaneous urticaria. In more severe disease with angioedema, significant increase in C1qR1 levels was found as compared with chronic spontaneous urticaria without angioedema. Non-sedating antihistamines initially available in two dosages (e.g., ESPA-BASTIN®) are the optimal choice for resistant chronic spontaneous urticaria.

Keywords: chronic spontaneous urticaria, receptor to C1q complement component, C1qR1, complement system, histamine, antihistamines, ebastine, ESPA-BASTIN.

For citation: Meshkova R.Ya., Vitshuk A.V., Aksenova S.A., Kovrigina N.V. Clinical pathogenic role of complement receptors in chronic spontaneous urticaria. RMJ. 2019;3:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — заболевание, характеризующееся появлением уртикарных элементов сыпи и/или ангиоотектов (АО) и сохраняющихся на протяжении не менее 6 нед. [1]. Хроническая крапивница развивается у 20–45% пациентов, перенесших острую крапивницу, причем у женщин в 2 раза чаще. Средний возраст пациентов с ХСК колеблется от 25 до 55 лет. У половины пациентов симптомы сохраняются менее 2 лет, и менее чем в 20% случаев симптомы могут сохраняться более 10 лет [2]. Помимо ХСК выделяют хронические индуцированные крапивницы, возникающие под воздействием различных триггеров: холода, солнечного излучения, давления, вибрации, тепла и др. Оказалось, что лишь 16% больных, страдающих индуцированной крапивницей, имеют длительность заболевания до 1 года [2].

В патогенезе ХСК ведущую роль играют тучные клетки (ТК) и базофилы. Активацию ТК могут вызывать как иммунологические, так и неиммунологические факторы. При дегрануляции ТК выделяются преформированные вазоактивные медиаторы, прежде всего гистамин. Активность заболевания может коррелировать с существенным увеличением в сыворотке С-реактивного белка, интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора к ИЛ-6. Поскольку сон и циркадные ритмы связаны с ИЛ-6 опосредованными процессами, то возникла гипотеза о том, что причиной усиления тяжести симптомов крапивницы ночью может быть ночное физиологическое повышение концентрации ИЛ-6 и растворимых рецепторов [2].

В настоящее время некоторые авторы выделяют 2 патогенетических варианта крапивницы: 1) зависимая от ТК и 2) независимая от ТК. Активация ТК при крапивнице может происходить в результате реакций IgE-опосредованной гиперчувствительности. Это классический механизм активации, который характерен для некоторых случаев острой или эпизодической крапивницы, например при острой крапивнице на пищевые аллергены или контактной крапивнице на латекс. В то же время роль IgE менее важна при хронической крапивнице. Показана низкая корреляция между уровнем IgE и тяжестью ХСК. У 30% пациентов с ХСК выявляют IgG-антитела к высокоаффинным рецепторам к IgE- FcεR1a и IgA, а также анти-IgE-антитела [1]. Неиммунологические механизмы, которые напрямую активируют ТК, включают воздействие радиоcontrastных веществ, опиатов, нейропептидов (например, субстанции P) и некоторых пищевых продуктов.

Изучается роль и других факторов, в частности компонентов комплемента C3a, C4a, C5a, функционирующих как анафилотоксины [3]. Эти факторы путем прямого воздействия на поверхность ТК вызывают их дегрануляцию. Целый ряд рецепторов к комплементу экспрессируются на поверхности ТК, такие как CR1, CR2, C3aR, CR4, C5aR [4]. Таким образом, при связывании комплемента с рецептором на ТК происходит их дегрануляция с выходом большого числа вазоактивных веществ [4].

Рецепторы системы комплемента присутствуют в организме и в растворенном виде. Предполагается, что растворимые рецепторы представляют собой высокоактивные молекулы, обладающие противовоспалительным эффектом и способностью подавлять активацию системы комплемента. Так, рецепторы CR1 связываются с белками комплемента C3b, C4b, C3bi и C1q и являются регуляторами активности комплемента [5]. Возможно, циркулирующие CR1 принимают участие в патогенезе ХСК. В литературе

нами не найдено сведений об изучении рецепторов системы комплемента у больных ХСК.

Важно отметить, что в патогенезе крапивницы участвует множество факторов, в частности, независимых от ТК. Так, при контактной крапивнице на диметилсульфоксид антигистаминные препараты (АГП) оказываются неэффективными, поскольку в патогенезе играет основную роль не гистамин, а простагландин. Помимо указанных выше механизмов изучается роль адипокинов, факторов свертывания и др.

Рекомендуемая терапия ХСК включает поэтапное назначение неседативных H₁-антигистаминных препаратов (нсАГП), начиная с терапевтической дозы. В то же время у 50% пациентов заболевание резистентно к данной терапии, и в соответствии с Консенсусом 2018 г. рекомендуется увеличение дозы нсАГП до 4-кратной (терапия off-table). При неэффективности увеличения дозы нсАГП необходим переход на третью линию терапии, а именно лечение моноклональными антителами (омализумаб). Следует обратить внимание на то, что часть пациентов остаются резистентными как к увеличенной дозе АГП, так и к анти-IgE-моноклональным антителам. В связи с этим представляет интерес изучение других факторов патогенеза, способных индуцировать дегрануляцию ТК, в частности активации ТК через систему рецепторов комплемента.

Цель исследования: изучить клиничко-патогенетическую роль растворимых рецепторов к комплементу (C1qR1) у больных ХСК, а также сопоставить полученные результаты с клиническими особенностями заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 49 больных ХСК старше 18 лет — 12 мужчин (24,5%) и 37 женщин (75,5%), средний возраст — 40,8±3,21 года. Группу контроля составили 34 здоровых донора: 6 мужчин (17,6%) и 28 женщин (82,4%), средний возраст — 39,1±2,25 года. Больные ХСК были разделены на 2 группы в зависимости от клинической картины заболевания. В группу 1 вошли 36 больных с сочетанием ХСК и АО — 8 мужчин (22,2%) и 28 женщин (77,8%), средний возраст — 43,8±2,96 года. В группу 2 вошли 13 пациентов с ХСК без АО — 4 мужчины (30,8%) и 9 женщин (69,2%), средний возраст — 40,5±4,3 года. Концентрацию C1qR1 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Cloud-Clone Corp. (USA) на ридере Dynex Technologies.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики. Описательную статистику анализировали, используя среднее значение и ошибку среднего (M±m). Для расчета уровня значимости (p) использовали критерий Манна — Уитни. Критической величиной уровня значимости p считали 0,05. Для обработки данных использовали программное обеспечение MS Excel и R-statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного нами исследования установлено, что у больных ХСК при наличии АО отмечается достоверное увеличение C1qR1 по сравнению с больными без АО (рис. 1).

Как видно из представленных данных, у пациентов с ХСК и АО концентрация C1qR1 составляет 0,32±0,07 пг/мл, что существенно выше, чем у больных без АО — 0,17±0,05 пг/мл. Однако следует отметить, что показатели в обеих группах достоверно не отличались от показателей в контрольной группе — 0,18±0,01 пг/мл.

Известно, что ХСК может сохраняться в течение месяцев и лет. В связи с этим остается актуальным изучение патогенетических особенностей в зависимости от длительности заболевания. С этих позиций нами было проведено изучение концентрации С1qR1 у больных ХСК с разной длительностью болезни (рис. 2). Оказалось, что у больных с длительностью ХСК более 5 лет концентрация С1qR1 была достоверно ниже по сравнению с показателями у пациентов двух других групп: с длительностью заболевания до 1 года и от 1 года до 5 лет ($0,09 \pm 0,02$ пг/мл, $0,22 \pm 0,03$ пг/мл и $0,41 \pm 0,16$ пг/мл соответственно). Возможно, что такое истощение пула растворимых рецепторов влияет не только на длительность заболевания, но и на устойчивость к АГП.

Существенных различий в содержании С1qR1 у пациентов с ХСК в зависимости от пола и возраста не установлено. Так, у женщин с ХСК концентрация растворимых рецепторов составила $0,24 \pm 0,04$ пг/мл, у мужчин — $0,41 \pm 0,20$ пг/мл ($p > 0,05$). Концентрация С1qR1 у больных ХСК 18–39 лет составила $0,24 \pm 0,04$ пг/мл, 40–59 лет — $0,18 \pm 0,04$ пг/мл, 60 лет и старше — $0,46 \pm 0,24$ пг/мл ($p > 0,05$).

Обсуждение

Первые работы по изучению системы комплемента при крапивнице были опубликованы еще в 1970-х гг. [6–8]. Тем не менее данных о вовлечении компонентов комплемента в механизмы ХСК мало. Показано, что у пациентов с ХСК содержание белков комплемента С3, С4, С5, С9 в сыворотке крови выше, чем у здоровых доноров [8, 9]. Имеются данные, что у 30% обследованных больных ХСК уровень С1q и С1s выше верхней границы нормы [8].

Активация системы комплемента и дегрануляция ТК — два фактора, которые способствуют повышению концентрации растворимых рецепторов комплемента. Циркулирующие рецепторы обладают комплементрегулирующей функцией и являются результатом протеолиза мембрано-связанной формы рецепторов [5]. Нами установлено, что у пациентов при сочетании ХСК и АО концентрация С1qR1 выше, чем у больных без АО ($0,32 \pm 0,07$ пг/мл и $0,17 \pm 0,05$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Возможно, что при развитии АО происходит более массивная дегрануляция ТК, в результате чего высвобождается большее количество С1qR1. Кроме того, при АО поражаются глубокие слои дермы, и это может способствовать выходу С1qR1 в центральный кровоток, в отличие от случаев ХСК без АО.

Исследование показало, что у пациентов с длительностью крапивницы более 5 лет уровень растворимых рецепторов достоверно ниже, чем у больных с меньшей продолжительностью крапивницы ($0,09 \pm 0,02$ пг/мл и $0,28 \pm 0,06$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Возможно, истощение пула растворимых рецепторов приводит к усилению прямого контакта аутоаллергенов с мембраносвязанными рецепторами ТК и далее к их дегрануляции. Нами также определено, что содержание С1qR1 у больных ХСК не зависит от пола и возраста пациентов. Таким образом, полученные данные об изменении концентрации растворимых рецепторов к С1q комплемента свидетельствуют о несомненной роли растворимых рецепторов комплемента в патогенезе ХСК, а следовательно, о влиянии их на результаты лечения больных.

Согласно Международному консенсусу первой линии терапии ХСК являются нсАГП. При неэффективности терапии первой линии в течение 2–4 нед. необходим переход на вторую линию терапии, т. е. увеличенную вплоть до 4-кратной дозу нсАГП. Необходимо отметить, что у зна-

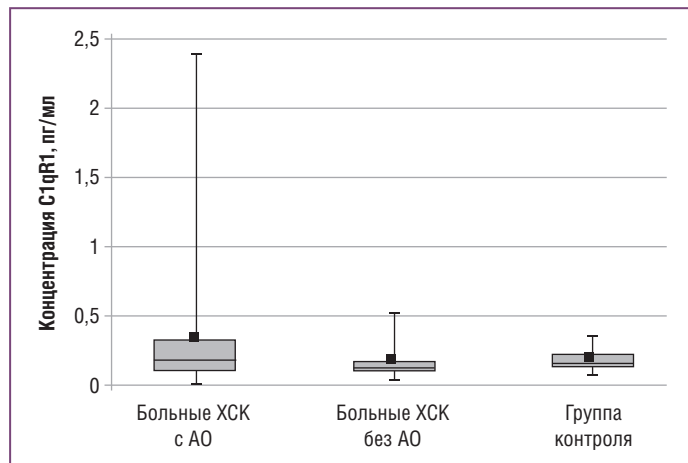


Рис. 1. Концентрация С1qR1 в сыворотке крови больных хронической спонтанной крапивницей в зависимости от наличия ангиоотеков.

$p < 0,05$ — статистически достоверная разница концентрации С1qR1 между больными ХСК с наличием и отсутствием АО

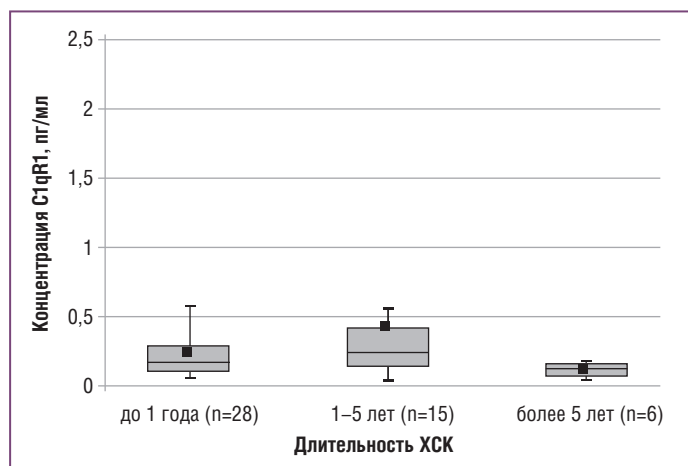


Рис. 2. Концентрация С1qR1 в сыворотке крови больных в зависимости от длительности хронической спонтанной крапивницы.

$p < 0,05$ — статистически достоверная разница в концентрации С1qR1 между больными ХСК с длительностью крапивницы до 1 года и более 5 лет; $p < 0,01$ — статистически достоверная разница в концентрации С1qR1 между больными ХСК с длительностью крапивницы 1–5 лет и более 5 лет

чительной части пациентов с ХСК имеет место H_1 -резистентная форма заболевания [10]. При этом показано, что у этих больных определяются более высокие уровни белков системы комплемента (С3, С5а), чем у пациентов, отвечающих на лечение нсАГП [10, 11]. Поскольку лечение пациентов на втором этапе производится off-label, то особую важность приобретает вопрос выбора АГП.

На сегодняшний день выбор АГП II поколения довольно широк (дезлоратадин, эбастин, цетиризин, фексофенадин, лоратадин). В том случае, когда крапивница контролируется терапевтической дозой препарата, ограничением может быть лишь возраст пациента. При увеличении дозы АГП определенные преимущества имеют те препараты, которые выпускаются в двойной дозировке. Таким уникальным свойством, в частности, обладает эбастин (например, препарат ЭСПА-БАСТИН®). Это неседативный блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов, предназначенный, в частности, для лечения крапивницы. В клинических исследованиях

по эффективности и безопасности эбастина при холодовой крапивнице довелось участвовать нашему коллективу еще в 1998 г. В дальнейших рандомизированных исследованиях неоднократно подтверждалось раннее начало действия препарата и его безопасность как в дозировке 10 мг, так и в дозировке 20 мг. Действие эбастина начинается через час после приема и продолжается в течение 48 ч [12]. После 5-дневного курса лечения антигистаминный эффект сохраняется в течение 72 ч за счет действия активного метаболита [13]. Эбастин в дозах, превышающих терапевтические, не вызывает нежелательных реакций [14]. Препарат не взаимодействует с седативными средствами, пищей, этанолом и этанолсодержащими препаратами [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано, что в патогенезе ХСК участвуют растворимые рецепторы к C1q-компоненту комплемента. При этом у больных с более тяжелыми формами ХСК, сопровождающимися АО, выявлено достоверное увеличение содержания растворимых рецепторов к C1q-компоненту комплемента по сравнению с больными ХСК без АО. Давность заболевания влияет на концентрацию растворимых рецепторов. Установлено достоверное снижение содержания C1qR1 в сыворотке крови больных ХСК с длительностью заболевания более 5 лет. Содержание C1qR1 у больных ХСК не зависит от пола и возраста. Основной линией терапии ХСК является применение неседативных H₁-АГП. С переходом на вторую линию терапии (off-label), требующую увеличения дозы до 2–4-кратной, оптимальным выбором следует считать те АГП, которые выпускаются в двух дозировках.

Литература

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414.
- Antia C., Baquerizo K., Korman A. et al. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(4):599–614.
- Young-Min Y.E., Hyun-Jung J., Eui-Kyung H. et al. Co-existence of Chronic Urticaria and Metabolic Syndrome: Clinical Implications. *ActaDermVenereol*. 2013;93:156–160.
- Ferrer M., Nakazawa K., Kaplan A.P. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):169–172.
- Mahmoudi R., Feldman S., Kisserli A. et al. Inherited and Acquired Decrease in Complement Receptor 1 (CR1) Density on Red Blood Cells Associated with High Levels of Soluble CR1 in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2175.
- Berrens L., Jankowski E., Jankowski-Berntsen I. Complement component profiles in urticaria, dermatitis herpetiformis, and alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1976;95(2):145–152.
- Hauptmann G., Lang J.M., North M.L. et al. Lymphosarcoma, cold urticaria, IgG1 monoclonal cryoglobulin and complement abnormalities. *Haematol*. 1975;15(1):22–26.
- Laurell A.B., Mårtensson U., Sjöholm A.G. Studies of C1 subcomponents in chronic urticaria and angioedema. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1977;54(5):434–442.
- Zhu H., Liang B., Li R. et al. Activation of coagulation, anti-coagulation, fibrinolysis and the complement system in patients with urticaria. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):43–50.
- Huilan Z., Bihua L., Runxiang L. et al. Features of antihistamine-resistant chronic urticaria and chronic urticaria during exacerbation. *Indian J Dermatol*. 2015;60:323.
- Magen E., Mishal J., Zeldin Y., Schlesinger M. Clinical and laboratory features of antihistamine-resistant chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):460–466.
- Тибирькова Е.В., Желтова А.А., Белан Э.Б. Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы. *Лекарственный вестник*. 2017;67(3):11–20. [Tibirskova E.V., Zheltova A.A., Belan E.B. Antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *Medicinal Herald*. 2017; 67 (3):11–20 (in Russ.).]
- Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г. Антигистаминные препараты: современные критерии выбора. *Медицинский алфавит*. 2013;1(6):13–16. [Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G. Antihistamines: current selection criteria. *Medical alphabet*. 2013;1(6):13–16 (in Russ.).]
- Лусс Л.В. Факторы, влияющие на клиническую эффективность антигистаминных препаратов. *Трудный пациент*. 2014;12(4):43–48. [Luss L.V. Factors affecting clinical effectiveness of antihistamines. *Difficult patient*. 2014;12(4):43–48 (in Russ.).]

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей и рекомендации для практикующих врачей. Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Анализ роли алергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности алерген-специфической иммунотерапии

К.м.н. Л.Р. Хабибулина¹, к.б.н. Н.В. Власова², д.м.н. М.В. Манжос¹, профессор Л.М. Кавеленова²

¹Медицинский университет «Реавиз», Самара
²Самарский университет

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение особенностей профиля специфических IgE (sIgE) у пациентов с сенсибилизацией к сорным травам в г. Самаре и выяснение причин недостаточной эффективности алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с помощью компонентной алергодиагностики.

Материал и методы: у 50 пациентов с сенсибилизацией к сорным травам и недостаточной эффективностью АСИТ проведено определение sIgE к мажорным алергокомпонентам амброзии и полыни *Amb a 1*, *Art v 1*, к минорному алергену полыни *Art v 3* и определение IgE к нативному алергенному экстракту амброзии трехраздельной (*Ambrosia trifida*). Исследование проведено с помощью диагностической тест-системы ImmunoCap ISAC (Швеция).

Результаты исследования: при определении sIgE-профиля было установлено наличие сенсибилизации к мажорному алергену полыни *Art v 1* у 74% (37/50) пациентов, минорному алергену полыни *Art v 3* — у 18% (9/50), мажорному алергену амброзии полынно-листной *Amb a 1* — у 34% (17/50), алергенному экстракту *A. trifida* — у 78% пациентов (39/50).

При исследовании 26 пациентов с низкой эффективностью терапии оказалось, что у 11,5% (3/26) пациентов показано лечение только алергеном полыни, у 65,4% (17/26) — АСИТ двумя алергенами — полыни и амброзии, у 11,5% (3/26) — алергеном амброзии, у 11,5% (3/26) — АСИТ не показана.

Заключение: проведение АСИТ алергеном полыни без учета дополнительного сенсибилизирующего фактора (амброзия трехраздельная) приводит к недостаточной эффективности специфической терапии. Сочетание данных алергологического анамнеза пациента, клинических проявлений, результатов кожного тестирования и диагностики с помощью метода ImmunoCap позволяет решать вопросы диагностики истинной алергии и выбора препарата для проведения АСИТ.

Ключевые слова: поллиноз, *Ambrosia trifida*, иммунотерапия, АСИТ, компонентная алергодиагностика, аэропаллинология, полынь.
Для цитирования: Хабибулина Л.Р., Власова Н.В., Манжос М.В., Кавеленова Л.М. Анализ роли алергокомпонентов в комплексной диагностике поллиноза и прогнозировании эффективности алерген-специфической иммунотерапии. РМЖ. 2019;3:7–10.

ABSTRACT

The role of allergen components in the complex diagnosis of pollinosis and prediction of allergen-specific immunotherapy efficacy
L.R. Khabibulina¹, N.V. Vlasova², M.V. Manzhos¹, L.M. Kavelenova²

¹Medical University "Reaviz", Samara

²Samara University

Aim: to determine the profile of specific IgEs in patients with weed pollen sensitization in Samara and to identify the causes of poor efficacy of allergen-specific immunotherapy (ASIT) by means of component-based allergy diagnostic testing.

Patients and Methods: specific IgEs to the major allergens of *Ambrosia* and *Artemisia* (*Amb a 1* and *Art v 1*, respectively), minor allergen of *Artemisia* (*Art v 3*), and native allergenic extract of *Ambrosia trifida* were tested in 50 patients with weed pollen sensitization and poor efficacy of ASIT with *Artemisia* allergen. The testing was performed using ImmunoCAP ISAC system (Sweden).

Results: 74% of patients (n=37) were sensitized to *Art v 1*, 18% (n=9) to *Art v 3*, 34% (n=17) to *Amb a 1*, and 78% (n=39) to the allergenic extract of *Ambrosia trifida*. In 26 patients with poor efficacy of ASIT, 11.5% (n=3) required ASIT with *Artemisia* allergen only, 65.4% (n=17) required ASIT with *Artemisia* and *Ambrosia* allergens, 11.5% (n=3) required ASIT with *Ambrosia* allergen, and 11.5% (n=3) did not require ASIT.

Conclusion: ASIT with *Artemisia* allergen without considering additional sensitizing factor (*Ambrosia trifida*) results in poor efficacy of ASIT. The diagnosis of true allergy and medication choice for ASIT should be based on careful allergy history, clinical manifestations, skin testing, and ImmunoCAP ISAC testing.

Keywords: pollinosis, *Ambrosia trifida*, immunotherapy, ASIT, component-based allergy diagnostic testing, aeropalinology, *Artemisia*.

For citation: Khabibulina L.R., Vlasova N.V., Manzhos M.V., Kavelenova L.M. The role of allergen components in the complex diagnosis of pollinosis and prediction of allergen-specific immunotherapy efficacy. RMJ. 2019;3:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания в общей структуре нозологий в данное время занимают ведущие позиции и характе-

ризуются глобальным ростом. По данным ВОЗ, 5% взрослых и 15% детей имеют какую-либо аллергическую патологию [1]. Ключевую роль в патогенезе поллиноза и бронхиальной

астмы играют аэроаллергены и этому аспекту во всем мире уделяется повышенное внимание [1–3]. Данные о пылении аллергенных растений позволяют разрабатывать календари с указанием периодов цветения растений в данной местности, что помогает прогнозировать пик концентрации пыльцы на разных территориях [4].

Город Самара находится в лесостепной полосе Среднего Поволжья и характеризуется широким флористическим разнообразием, наличием в воздухе пыльцы деревьев, злаков и сорных трав. Доля населения, страдающего поллинозами, в Самаре составляет 12–25% по результатам обследования 2013 г. [5]. Основным источником пыльцы в летне-осенний период на территории Самары являются полынь и амброзия. По официальным данным Россельхознадзора, на 46% земель в Самарской области и на 86% в г. Самаре распространен особый вид амброзии — амброзия трехраздельная (*Ambrosia trifida*), а не амброзия полыннолистная (*Ambrosia artemisiifolia*), преобладающая в южных районах РФ [6]. Распространенность *Ambrosia trifida* на территории РФ показана на рисунке 1.

Диагноз «поллиноз» устанавливается на основании аллергологического анамнеза пациента, характерной клинической картины, данных кожного тестирования, обнаружения специфических IgE (sIgE). С введением в практику молекулярных биотехнологий (диагностическая система ImmunoCap ISAC, Швеция) стала возможна молекулярная идентификация отдельных компонентов аллергенов, отвечающих за развитие заболевания [7–9]. Суть метода состоит в использовании микроскопических доз мажорных и минорных аллергенных компонентов, помещенных в гель на чипе. Далее после нанесения капли сыворотки крови с помощью флюорометрического метода определяют sIgE к различным молекулам.

При проведении подобного уточняющего диагностического исследования можно более точно назначить аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), не полагаясь в выборе лишь на анамнестические данные и реакцию при постановке кожных проб [10].

Amb a 1 является доминирующим аллергеном амброзии полыннолистной. Основываясь на сенсибилизации, превышающей 95%, в настоящее время данный аллерген считается маркером истинного амброзийного поллиноза [11]. Выделено несколько основных аллергенов разных видов амброзии, данные о перекрестной реактивности между которыми разнятся у разных исследователей [12, 13].

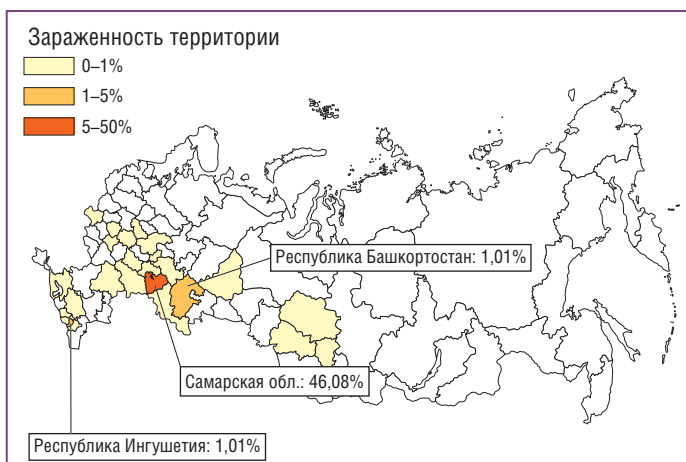


Рис. 1. Распределение амброзии трехраздельной в РФ

Цель исследования: определение особенностей профиля sIgE у пациентов с сенсибилизацией к сорным травам в г. Самаре и выяснение причин недостаточной эффективности АСИТ с помощью компонентной аллергодиагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе 50 пациентам была проведена компонентная аллергодиагностика методом ImmunoCap, из них 34 больных были отобраны из группы, получавшей АСИТ в течение двух лет аллергеном полыни с удовлетворительными или неудовлетворительными результатами [14]. *Критериями включения* в исследование служили наличие клинических проявлений аллергического ринита в период пыления этиологически-значимых видов растений, положительные результаты специфического тестирования с экстрактом полыни и других сорных трав в виде кожных проб, выявление sIgE к одному из указанных аллергокомпонентов и отсутствие положительной динамики при проведении АСИТ в течение двухлетнего периода аллергенами «Осенняя смесь трав» (Чехия) пероральным предсезонным методом. У остальных 16 пациентов был выявлен диагноз первичного поллиноза, и АСИТ им еще не проводилась. С целью установления причинных факторов низкой результативности АСИТ у пациентов, кроме установления особенностей профиля sIgE, была проведена аллергодиагностика с помощью определения аллергокомпонентов.

Определяли sIgE в сыворотке крови данных пациентов к аллергокомпонентам пыльцы амброзии и полыни: амброзии полыннолистной (*A. artemisiifolia*) — nAmb a 1, полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*) — nArt v 1, а также определяли sIgE к аллергенному экстракту амброзии трехраздельной (*A. trifida*). Исследование проводилось на аппарате Phadia 250 при помощи диагностической системы ImmunoCap ISAC (Швеция).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Применялся непараметрический метод статистического анализа — ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Значимость различия для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования была установлена сенсибилизация к аллергокомпоненту полыни nArt v 1 у 74% (37/50) пациентов, nArt v 3 — у 14% (7/50), амброзии полыннолистной nAmb a 1 — у 34% (17/50), аллергенному экстракту *A. trifida* — у 78% (39/50) пациентов. Изолированная сенсибилизация к компоненту nArt v 1 выявлена у 6% (3/50) пациентов.

Частота нахождения sIgE к nArt v 1 и аллергенному экстракту *A. trifida* оказалась одинаковой — 78% ($\chi^2=0,1$, $p=0,9292$), что превышало в 2,3 раза частоту установления sIgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 — 78 и 34% соответственно ($\chi^2=19,6$, $p=0,0001$).

У пациентов с установленной чувствительностью к пыльце полыни найдено преобладание аллергореактивности высокой степени (более 3+ в таблице 1, что означает резко положительную пробу с наличием гиперемии с папулой 6–10 мм) к аллергокомпонентам nArt v 1 и nArt v 3, что определялось в 2,6 раза чаще, чем сенсибилизация средней степени (2+ или менее в таблице 1, что означает рез-

INVITRO

Размер имеет значение

Девять современных лабораторных комплексов мирового уровня и сеть из более чем 1200 медицинских офисов делают ИНВИТРО гигантской фабрикой по производству медицинских анализов.



*На правах рекламы

Размеры бизнеса обеспечивают возможность использования роботизированного оборудования и импортных реагентов, а также работу современной системы контроля качества на всех этапах технологического процесса. Рекомендуем вашим пациентам выполнение лабораторных анализов в медицинской компании ИНВИТРО,

вы можете не сомневаться в достоверности результатов.

Высокие стандарты качества работы медицинских офисов ООО «ИНВИТРО» подтверждены Премией Правительства РФ в 2017 году и международным сертификатом «Шесть сигм» компании Westgard QS в 2018 году.

ООО «ИНВИТРО». Подробная информация о видах услуг, сроках, порядке их оказания и ценах, об адресах мест нахождения медицинских офисов приведена на сайте www.invitro.ru, а также предоставляется по телефону 8 (800) 200-363-0.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА.

Таблица 1. Классы аллергореактивности у пациентов с чувствительностью к разным аллергенам

slgE	Аллергореактивность 2+ и менее	Аллергореактивность 3+ и более	χ^2	p
nArt v 1, nArt v 3	28% (11/39)	72% (28/39)	14,8	0,0006
nAmb a 1	35% (6/17)	65% (11/17)	2,9	0,2298
<i>A. trifida</i>	36% (14/39)	64% (25/39)	2,9	0,2298

ко положительную пробу с наличием гиперемии с папулой 3–5 мм) — 72 и 28% соответственно ($\chi^2=13,8$, $p=0,0006$).

У пациентов с чувствительностью к пыльцевым зернам амброзии не различалась частота выявления аллергореактивности высокой и средней степени — slgE к компоненту nAmb a 1 и аллергенному экстракту *A. trifida* (табл. 1).

У 42% (21 из 50) больных с чувствительностью к пыльце полыни (nArt v 1) определялись только slgE к аллергенному экстракту *A. trifida*, а slgE к аллергокомпоненту nAmb a 1 выявлены не были.

Корреляционная связь в ходе нашего исследования между эффективностью иммунотерапии и уровнем slgE к аллергокомпоненту nArt v 1 не установлена ($r_s=0,02$, $p=0,5590$). Не выявлена и корреляционная связь между содержанием slgE к аллергенному экстракту *A. trifida* и эффективностью проведенной АСИТ ($r_s=0,03$, $p=0,5622$).

Для установления факторов большой частоты неудовлетворительных результатов иммунотерапии аллергенами полыни был задействован метод аллергокомпонентной диагностики с определением slgE у 26 пациентов, показавших недостаточный эффект от предшествующей терапии. По результатам исследования было установлено, что 11,5% (3/26) пациентов необходима терапия только аллергеном полыни, 65,4% (17/26) пациентов — АСИТ аллергенами двух причинно-значимых растений — полыни и амброзии, 11,5% (3/26) пациентов — только аллергеном амброзии, а 11,5% (3/26) пациентов АСИТ не была показана (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение иммунотерапии только аллергеном пыльцы полыни в г. Самаре без учета особенного для данной территории причинно-значимого фактора сенсibilизации — амброзии приводит к низкой эффективности АСИТ. Учет всех данных в совокупности: анамнеза пациента, клинических особенностей течения заболевания, результатов кожного специфического тестирования с экстрактами аллергенов и результатов аллергокомпонентной диагностики — предоставляет возможность оптимизировать отбор пациентов для АСИТ и повысить эффективность специфической иммунотерапии.

Литература

1. Лусс Л.В. Аллергия — болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития. Consilium Medicum. 2002;4(4):3–13. [Luss L.V. Allergy — a disease of civilization: epidemiology, risk factors, etiology, classification, developmental mechanisms. Consilium Medicum. 2002;4(4):3–13 (in Russ.).]
2. Ширяева Д.М., Минаева Н.В., Бессонова Т.А. Анализ пыльцевой сенсibilизации детей из разных ботанико-географических районов Пермского края. В сб.: Актуальные вопросы педиатрии. Матер. межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием. 2015;146–150. [Shiryayeva D.M., Minaeva N.V., Bessonova T.A. Analysis of pollen sensitization of children from different botanical and geographical areas of the Perm region. In the collection: Actual questions of pediatrics. Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation. 2015;146–150 (in Russ.).]
3. Farrokhi S., Gheybi M.K., Movahed A. et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of Iran: based on skin prick test reactivity. Iran J Allergy Asthma Immunol. 2015;14(2):133–138.
4. D'Amato G., Cecchi L., Bonini S. et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. Allergy. 2007;62:976–990.
5. Манжос М.В., Блащенко К.В., Хабибулина Л.Р. и др. Результаты пыльцевого мониторинга и особенности течения сезонного аллергического ринита в г. Самаре. Рос. аллергологический журнал. 2014;2:32–36. [Manzhos M.V., Blashentsev K.V., Khabibulina L.R. et al. Results of pollen monitoring and characteristics of seasonal allergic rhinitis in Samara. Russian allergological J. 2014;2:32–36 (in Russ.).]
6. Национальный доклад о карантинном фитосанитарном состоянии территории Российской Федерации, 2016. (Электронный ресурс). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (дата обращения: 27.06.2018). [National report on the quarantine phytosanitary condition of the territory of the Russian Federation, 2016. (Electronic resource). URL: <http://mcx.ru/upload/iblock/cee/ceec61ca7e4c50c7af67e00eada64190.pdf> (access date: 27.06.2018) (in Russ.).]
7. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. и др. Консенсус WAO — ARIA — GALEN по молекулярной диагностике аллергии. Аллергология и иммунология. 2014;15(1):6–17. [Caponica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R. et al. WAO — ARIA — GALEN Consensus on Molecular Allergy Diagnostics. Allergology and immunology. 2014;15(1):6–17 (in Russ.).]
8. Агафонова Е.В., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Практическая медицина. 2016;3(95):7–12. [Agafonova E.V., Reshetnikova I.D., Fassakhov R.S. Component allergic diagnosis: the possibility of predicting the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Practical medicine. 2016;3(95):7–12 (in Russ.).]
9. Hamilton R.G., Kleine-Tebbe J. Molecular allergy diagnostics: analytical features that support clinical decisions. Current Allergy and Asthma Reports. 2015;1(9):57.
10. Stringari G., Tripodi S., Caffarelli C. et al. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever. J. Allergy Clin Immunol. 2014;134(1):75–81.
11. Gadermaier G., Hauser M., Ferreira F. Allergens of weed pollen: an overview on recombinant and natural molecules. Methods. 2014;66(1):55–66.
12. Bernstein I.L., Perera M., Gallagher J. et al. In vitro cross-allergenicity of major aeroallergenic pollens by the radioallergosorbent technique. J. Allergy Clin Immunol. 1976;57:141–152.
13. Asero R., Weber B., Mistrello G. et al. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. J. Allergy Clin Immunol. 2005;116(5):1036–1041.
14. Хабибулина Л.Р., Манжос М.В., Мазоха К.С. и др. Сравнительная характеристика эффективности иммунотерапии аллергеном «Осенняя смесь трав». Медицинская иммунология. 2017;19:100–101. [Khabibulina L.R., Manzhos M.V., Masocha K.S. and others. Comparative characteristics of the effectiveness of the allergen allergy immunotherapy "Autumn Herbal Mixture". Medical immunology. 2017;19:100–101 (in Russ.).]

Таблица 2. Выбор оптимального состава АСИТ в зависимости от профиля сенсibilизации пациентов

Необходимый аллерген в составе для АСИТ	Пациенты (n=26)		Диагностические аллергены			
	n	%	nAmb a 1	Amb. trifida	nArt v 1	nArt v 3
Таких пациентов не оказалось	0	0,0	полож.	отр.	отр.	отр.
Амброзия полыннолистная и амброзия трехраздельная	2	7,7	полож.	полож.	отр.	отр.
Амброзия полыннолистная, амброзия трехраздельная и полынь	6	23,1	полож.	полож.	полож.	полож.
АСИТ не требуется	3	11,5	отр.	отр.	отр.	отр.
Полынь	3	11,5	отр.	отр.	полож.	полож.
Амброзия полыннолистная и амброзия трехраздельная	1	3,9	полож.	полож.	отр.	полож.
Амброзия трехраздельная и полынь	11	42,3	отр.	полож.	полож.	полож.

Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей

К.м.н. Е.А. Коков¹, профессор Н.В. Колесникова¹, к.м.н. Л.Н. Кокова¹, к.х.н. Т.М. Андропова²

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

²АО «Пептек», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизация клинической эффективности комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного атопического дерматита (АтД) путем включения в нее иммуномодулятора микробного происхождения — глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) — Ликопида.

Материал и методы: в исследование включены 85 детей (возраст 6–9 лет) с обострением IgE-опосредованного АтД средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции. Пациенты были разделены на 3 основные клинические группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения и отличающиеся по способам лечения: 1-я группа — 30 пациентов, получавших на фоне комплексной терапии ГМДП (Ликопид) одним курсом; 2-я группа — 25 пациентов, находившихся на традиционном лечении без иммунотерапии; 3-я группа — 30 пациентов, получавших на фоне традиционной терапии ГМДП (Ликопид) двумя курсами с интервалом 2 мес.

Результаты исследования: комплексная терапия детей с обострением АтД с использованием ГМДП (Ликопида) в курсовой дозе 25 мг существенно сокращает площадь поражения кожных покровов и интенсивность клинических проявлений заболевания с полным исчезновением субъективных симптомов через 2 мес. от начала терапии, а также более выражено, чем при традиционной терапии, уменьшает частоту рецидивов обострения АтД и сопутствующих заболеваний при использовании 2 курсов иммунотерапии в суммарной дозе препарата 50 мг.

Заключение: результаты оценки клинической эффективности ГМДП (Ликопида) в составе комплексной традиционной терапии IgE-опосредованного АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения и в фазе выраженных клинических проявлений с упорно-рецидивирующим течением позволяют считать его препаратом выбора для комплексной иммунотерапии.

Ключевые слова: атопический дерматит, традиционная терапия, иммунотерапия, мурамилдипептиды, клиническая эффективность, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид.

Для цитирования: Коков Е.А., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Андропова Т.М. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении атопического дерматита у детей. РМЖ. 2019;3:11–14.

ABSTRACT

Clinical efficacy of immunotherapy for atopic dermatitis in children

E.A. Kokov¹, N.V. Kolesnikova¹, L.N. Kokova¹, T.M. Andronova²

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²JSK "Peptek", Moscow

Aim: to improve clinical efficacy of complex treatment for exacerbations of IgE-mediated atopic dermatitis in children using glucosaminylmuramyl dipeptide (GMPD) — Licopid, immunomodulator of microbial origin.

Patients and Methods: 85 children aged 6–9 years with exacerbations of moderate IgE-mediated atopic dermatitis without clinical manifestations of bacterial, viral, or fungal comorbidities by the time of examination were enrolled in the study. The patients were subdivided into three groups characterized by similar course and area of skin lesions but different treatment strategies. Group 1 (n=30) received complex treatment which included one course of GMPD (Licopid). Group 2 (n=25) received traditional treatment without immunotherapy. Group 3 (n=30) received complex treatment which included two courses of GMPD (Licopid) with a 2-month interval.

Results: complex treatment of exacerbations of IgE-mediated atopic dermatitis using GMPD (Licopid, course dosage 25 mg) reduces the area of skin lesions and the severity of clinical manifestations (subjective signs have totally disappeared after 2 months of the treatment). In addition, two courses of immunotherapy (a total dose of 50 mg) reduces the rate of atopic dermatitis exacerbations and comorbidities more significantly than traditional treatment.

Conclusions: GMPD (Licopid) should be recommended as the first choice drug in the complex immunotherapy due to its clinical efficacy as a part of complex treatment for exacerbations of erythematous squamous and lichenoid IgE-mediated atopic dermatitis with clinical manifestation.

Keywords: atopic dermatitis, traditional treatment, immunotherapy, muramyl peptides, clinical efficacy, glucosaminylmuramyl dipeptide, Licopid.

For citation: Kokov E.A., Kolesnikova N.V., Kokova L.N., Andronova T.M. Clinical efficacy of immunotherapy for atopic dermatitis in children. RMJ. 2019;3:11–14.

ВВЕДЕНИЕ

В общей структуре аллергических заболеваний у детей большое внимание уделяется проблеме атопического дерматита (АтД) — мультифакторного воспалительного

заболевания кожи, характеризующегося зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1–3]. Среди многочисленных патогенетических факто-

ров АтД (наследственная предрасположенность, дисбаланс внутриклеточных регуляторных механизмов, нарушение мембранной рецепции и др.) ведущую роль играет дисфункция иммунной системы с характерной генетически детерминированной гиперреактивностью гуморального звена иммунитета, дисбалансом в соотношении Th1-/Th2-лимфоцитов, нарушением цитокиновой регуляции [4–6], ослаблением фагоцитарных процессов [7]. Лечение АтД остается предметом пристального внимания для дерматологов, педиатров и аллергологов. Данное заболевание развивается с раннего возраста и имеет склонность к хронизации, рецидивированию, к поливалентной сенсibilизации и зачастую сопровождается возникновением осложнений и формированием различной сопутствующей патологии [5, 8], в т. ч. инфекционной, при которой патогенная микрофлора выполняет роль триггера обострений аллергических заболеваний [4, 9]. С точки зрения иммунопатогенеза АтД очевидна целесообразность использования в его комплексном лечении иммунотерапии, которая, не являясь этиотропной, способствует уменьшению вторичных проявлений аллергического процесса [10]. Предпочтительными препаратами выбора могут быть иммуноотропные средства, способные влиять на соотношение Th1-/Th2-клеток. В этой связи внимания заслуживает минимальный биологически активный фрагмент мурамилдипептидов (МДП) — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), который в сравнении с МДП более активен с иммунологической точки зрения и при этом менее пирогенен [11]. ГМДП является активным веществом отечественного иммуномодулятора Ликопид (АО «Пептек», Россия), который уже более 20 лет удачно совмещает в себе высокую биологическую активность и хороший профиль безопасности, а его важным преимуществом является известный механизм и молекулярная мишень действия [12, 13].

Целью исследования явилась оптимизация клинической эффективности комплексной терапии детей с обострением IgE-опосредованного АтД путем включения в нее иммуномодулятора микробного происхождения — ГМДП (Ликопида).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 85 детей в возрасте от 6 до 9 лет с обострением IgE-опосредованного АтД средней степени тяжести, не имеющих на момент обследования признаков клинической манифестации сопутствующей бактериальной, вирусной и микотической инфекции. Дети были распределены на 3 основные клинические группы, равноценные по течению и распространенности кожного поражения и отличающиеся по способам лечения: 1-я группа — 30 пациентов, получавших, кроме комплексной терапии, ГМДП (Ликопид) одним курсом; 2-я группа — 25 пациентов, находившихся на традиционном лечении без иммунотерапии; 3-я группа — 30 пациентов, получавших, кроме традиционной терапии, ГМДП (Ликопид) двумя курсами с интервалом 2 мес.

Традиционная терапия включала: гипоаллергенный быт, элиминацию причинно-значимых и облигатных аллергенов, использование противовоспалительной (местной и системной), в т. ч. антигистаминной, терапии и при необходимости — коррекцию дисфункций желудочно-кишечного тракта.

Критериями клинической эффективности в клинических группах были приняты распространенность кож-

ных поражений, их интенсивность и субъективные ощущения больных, зафиксированные в специальных картах, заполненных в соответствии с SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала оценки атопического дерматита). Исследование проводилось согласно научно-практической программе «Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004), которая включает оценку эффективности новых методов лечения. При этом учитывались 6 признаков интенсивности поражений в виде эритемы, отека/папул, мокнутий/корок, эксфолиации, лихенификации, сухости (невоспаленной кожи) по шкале от 0 до 3 баллов: 0 — отсутствие, 1 — слабое выражение, 2 — умеренное выражение, 3 — резкое выражение. Распространенность патологического кожного процесса оценивалась в процентах по правилу «девятко» (голова и шея — по 9%, передняя и задняя поверхность туловища — по 18%, верхние конечности — по 9%, нижние конечности — по 18%, область промежности и половые органы — по 1%). Субъективные симптомы у пациентов (зуд, нарушение сна) оценивались в баллах от 0 до 10.

Индекс SCORAD рассчитывали по формуле:

$$ИС = A / 5 + 7B / 2 + C,$$

где: А — распространенность кожных поражений, В — интенсивность клинических проявлений, С — субъективные симптомы.

Исследование клинических показателей, включая расчет индекса SCORAD, проводили в динамике: до лечения, через 1, 2 и 6 мес. от начала лечения.

Совместно с традиционным лечением иммунотерапия проводилась по следующей схеме: Ликопид сублингвально за 30 мин до еды по 1 мг 2 р./день в течение 5 дней, затем по 1 мг 1 р./день в течение 15 дней (суммарная доза препарата 25 мг) одним курсом — в 1-й клинической группе и двумя курсами (суммарная доза препарата 50 мг) с интервалом 2 мес. — в 3-й клинической группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных аллергологического анамнеза показал, что у 59,9% матерей обследуемых детей было осложненное течение беременности и родов, 33,1% матерей имели токсикозы беременности. У большинства детей с обострением АтД в анамнезе имели место сопутствующие заболевания в виде поллиноза рино-конъюнктивальной формы (у 23%), бронхиальной астмы (у 19%), аллергического ринита (у 10,8%), сухого ночного кашля (у 19%), острых респираторных инфекций от 2 до 8 раз в месяц (у 47%), ангины (у 10,8%), рецидивирующей стрептодермии (у 4,8%), рецидивирующего фурункулеза и ячменя (у 4,8%). Однако на момент обследования у пациентов отсутствовали клинические признаки указанных сопутствующих заболеваний и инфекций. Почти у 60% детей обострение АтД совпадало с кишечной дисфункцией (неустойчивый стул, склонность к запорам), дискинезией желчевыводящих путей (по данным УЗИ), диспанкреатизмом.

Кожные проявления АтД у детей носили полиморфный характер: кожа была сухая с сероватым оттенком, со скрытым или отрубевидным шелушением. Высыпания имели эритематозно-инфильтративный характер. У большей части детей (66%) воспалительные фолликулярные и лихеноидные папулы сливались и образовывали очаги лихенификации, имелись эксфолиации. У 23% обследуемых детей наблюдалось утолщение нижних век с гиперпигментацией наружного угла глаз.

На основании изучения и обработки специальных карт, заполненных на каждого пациента в соответствии с SCORAD, распространенность (А) патологического кожного процесса до лечения составила $25,33 \pm 2,38\%$, интенсивность (В) клинических проявлений — $8,40 \pm 0,52$ балла, оценка субъективных симптомов (С), отражающих качество жизни, — $7,40 \pm 0,91$ балла. Индекс SCORAD составил $41,86 \pm 2,56$ балла. Таким образом, у детей диагностирован IgE-опосредованный АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения в фазе выраженных клинических проявлений, с упорно-рецидивирующим течением (до 3–4 раз в год), длительными периодами обострения и локализацией участков лихенизации на сгибательных поверхностях конечностей и шее.

Распространенность кожных поражений у детей с обострением IgE-опосредованного АтД после традиционной терапии снизилась в 1,8 раза через 1 мес. и в 3 раза через 2 мес., тогда как включение в комплексную терапию ГМДП (Ликопада) показало сокращение площади поражения кожных покровов в 3,5 раза через 1 мес. и в 8,3 раза через 2 мес. (рис. 1).

Курс иммунотерапии ГМДП (курсовая доза 25 мг) привел к более выраженному, чем при традиционной терапии, уменьшению кожного зуда и нарушений сна: через 1 мес. более чем в 30 раз, через 2 мес. до полного отсутствия субъективных симптомов. Расчет индекса SCORAD показал позитивный клинический эффект сочетанной иммунотропной терапии, заключающийся в более выраженном его уменьшении относительно исходных значений и через 1 мес. (в 1,6 раза) и 2 мес. (в 6 раз) после традиционной терапии (рис. 2).

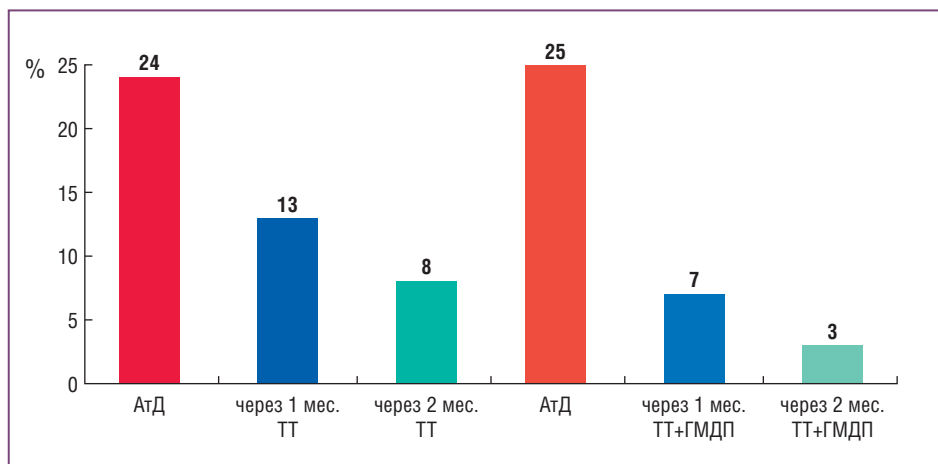


Рис. 1. Распространенность кожных поражений у детей с обострением IgE-опосредованного АтД в динамике после традиционной терапии (ТТ) и ее сочетания с иммунотерапией Ликопадом

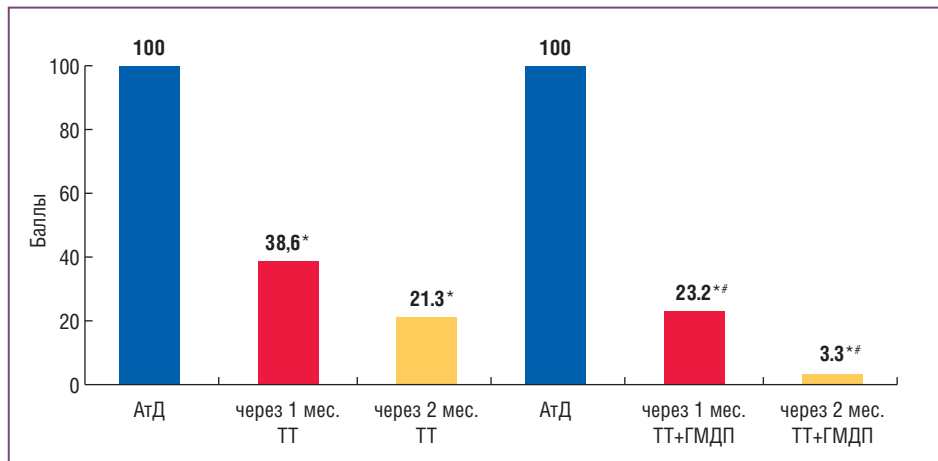


Рис. 2. Динамика индекса SCORAD при использовании традиционной и сочетанной иммунотропной терапии у детей с обострением IgE-опосредованного АтД.

*Достоверность отличий от исходных значений, **достоверность межгрупповых различий



таблетки 1 мг и 10 мг
Ликопид®

АКТИВАТОР ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

- ✘ Рецидивирующие инфекции дыхательных путей
- ✘ Инфекции, передающиеся половым путём (папилломавирусная инфекция, хронический трихомониаз)
- ✘ Герпесвирусные инфекции (включая офтальмогерпес)
- ✘ Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей
- ✘ Псориаз (включая псориатический артрит)
- ✘ Туберкулёз
- ✘ Профилактика и снижение сезонной заболеваемости ОРЗ



РЕКЛАМА

www.licopid.ru

Регистрационный номер:
ЛС - 001438 от 23.09.2011 г.
Свидетельство на товарный знак № 154239



Дальнейшие катамнестические исследования в 1-й и 2-й группах, проведенные через 6 мес. от начала терапии, обнаружили случаи обострения сопутствующих заболеваний (ангины, аденоидиты, респираторно-вирусные инфекции, ночной кашель), более часто отмечаемые в группе детей, получавших традиционную терапию без ГМДП. Рецидивы обострения АтД были отмечены у детей обеих групп, однако при использовании традиционной терапии они наблюдались чаще — у 58% детей, тогда как у детей, получавших наряду с традиционным лечением иммуномодулятор Ликопид, они не превышали 35%. Эти результаты послужили основанием для формирования 3-й клинической группы детей с обострением IgE-зависимого АтД средней степени тяжести, сопоставимых по клинико-лабораторным данным с детьми 1-й и 2-й клинических групп. В 3-й группе использовалось 2 курса иммунотерапии ГМДП (Ликопидом) с интервалом 2 мес. (суммарная доза препарата — 50 мг) и оценкой ее клинической эффективности спустя 6 мес. после окончания терапии. Как показали результаты исследования, сочетанная с традиционным лечением иммунотерапия двумя курсами ГМДП (Ликопада) обладает более выраженным клиническим эффектом, о чем свидетельствует достоверное снижение числа обострений АтД в 1-й и 2-й группах в 3,4 раза и в 2 раза соответственно. Кроме того, при использовании модифицированного курса иммунотерапии наблюдалось более выраженное (в 3,2 раза), чем при традиционной терапии (в 1,5 раза), снижение числа случаев обострений сопутствующих заболеваний.

Обсуждение

При сравнении результатов 2 курсов иммунотерапии ГМДП (Ликопидом) в составе традиционного комплексного лечения IgE-опосредованного АтД у детей с результатами однократного курса иммунотерапии отмечена большая эффективность в первом случае. Ранее нами были получены *in vitro* клинико-экспериментальные данные о способности ГМДП (Ликопада) достоверно снижать уровень общего сывороточного IgE [14] за счет усиления синтеза интерферона- γ и снижения продукции интерлейкина-4 [15], что открывает новые стороны действия ГМДП в качестве регуляторов дифференцировки Th1- и Th2-лимфоцитов в условиях повышенной активности последних.

Заключение

Эффективность ГМДП (Ликопада) в составе комплексной традиционной терапии IgE-опосредованного АтД эритематозно-сквамозной и лихеноидной формы в стадии обострения в фазе выраженных клинических проявлений, с упорно-рецидивирующим течением позволяет считать его препаратом выбора для иммунотерапии. Применение препарата в дозе 25 мг существенно сокращает площадь поражения кожных покровов и интенсивность клинических проявлений заболевания с полным исчезновением субъективных симптомов через 2 мес. от начала терапии. Кроме того, 2 курса ГМДП (Ликопада) в суммарной дозе 50 мг уменьшают частоту рецидивов АтД и сопутствующих заболеваний эффективнее, чем традиционная терапия.

Авторы Е.А. Коков, Н.В. Колесникова, Л.Н. Кокова заявляют об отсутствии конфликта интересов; Т.М. Андронина является сотрудником АО «Пептек».

Литература

- Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Рос. аллергологический журнал. 2004;1:37–41. [Irina N.I. Allergy epidemic — what are the reasons? Russian allergological j. 2004;1:37–41 (in Russ.).]
- Хайтов Р.М., Кубанова А.А. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Рос. национальный согласительный документ по атопическому дерматиту. М.: Фармарус Принт; 2002. [Khaitov R.M., Kubanova A.A. Atopic dermatitis: recommendations for practical doctors. national agreement on atopic dermatitis. M.: Farmarus Print; 2002 (in Russ.).]
- Горланов И.А., Севашевич А.В., Гурима О.П., Блинов А.Е. Ошибки в диагностике атопического дерматита у детей. Аллергология. 2004;4:58–61. [Gorlanov I.A., Sevashevich A.V., Gurima O.P., Blinov A.E. Errors in the diagnosis of atopic dermatitis in children. Allergology. 2004;4:58–61 (in Russ.).]
- Кудрявцева А.В., Флуер Ф.С., Максимущин А.Ю. Возможности эрадикации золотистого стафилококка при осложненном атопическом дерматите у детей. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2012;6:32–36. [Kudryavtseva A.V., Fluier F.S., Maksimushkin A. Yu. Possibilities of eradication of Staphylococcus aureus in complicated atopic dermatitis in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2012;6:32–36 (in Russ.).]
- Ring J., Alomar A., Bieber T. et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part I. JEADV. 2012;26:1045–1060.
- Кениксфест Ю.В., Кунгуров Н.В., Кохан М.М. Взаимосвязь клинических проявлений и иммунологических параметров при различных типах течения АД у детей. Клиническая дерматология и венерология. 2004;1:40–42. [Keniksfest Yu.V., Kungurov N.V., Kokhan M.M. Interrelation of clinical manifestations and immunological parameters in different types of blood pressure in children. Clinical Dermatology and Venereology. 2004;1:40–42 (in Russ.).]
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. и др. Нарушения функциональной активности нейтрофилов у детей с атопическим дерматитом и их коррекция ликопадом. Кубанский научный вестник. 2008;3–4 (102–103):113–117. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N., Chudilova G.A., Andronova T.M. Impaired neutrophil functional activity in children with atopic dermatitis and their correction by licopid. Kuban Scientific Herald. 2008;3–4 (102–103):113–117 (in Russ.).]
- Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит. Типы течения, принципы терапии. Екатеринбург; 2000. [Kungurov N., Gerasimova N.M., Kokhan M.M. Atopic dermatitis. Types of course, principles of therapy. Ekaterinburg; 2000;272 (in Russ.).]
- Файзуллина Р.М., Гусева Е.Д., Макаева Р.З., Ханова А.К. Инфекционные триггеры обострения болезни у детей с аллергическими заболеваниями. Сб. трудов 10-го междунар. конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань; 2009. [Faizullina R.M., Guseva E.D., Makaeva R.Z., Khanova A.K. Infectious triggers for exacerbation of the disease in children with allergic diseases. Collection of works of the 10th international. Congress "Modern problems of allergology, immunology and immunopharmacology". Kazan; 2009 (in Russ.).]
- Захарчева Л.П. Зависимость бронхиальной астмы от очагов хронической инфекции носоглотки. Сб. трудов 10-го междунар. конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань; 2009. [Zakharcheva L.P. Dependence of asthma on foci of chronic nasopharynx infection. Collection of 10 international works. "Modern Problems of Allergology, Immunology and Immunopharmacology". Kazan; 2009 (in Russ.).]
- Пинегин Б.В., Андронина Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуностропные лекарственные средства нового поколения. Юбилейный сб. научных статей «Ликопид в комплексной программе иммунодефицитных состояний». М.; 2005. [Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. The preparations of the muramyl dipeptide series are the immunotropic drugs of the new generation. Anniversary collection of scientific articles "Licopid in a comprehensive program of immunodeficiency states". M.; 2005 (in Russ.).]
- Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности. Int J Immunorehab. 1998;10:19–28. [Nesmeyanov V.A. Glucosaminyl Muramyl Peptides: Towards an Understanding of the Molecular Mechanism of Biological Activity. Int J Immunorehab. 1998;10:19–28 (in Russ.).]
- Clarke T.B. Early innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands. Infect Immun. 2014;82(11):4596–4606.
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Андронина Т.М. и др. Регуляция мурамилдипептидами синтеза иммуноглобулина Е в эксперименте и клинике. Рос. аллергологический журнал. 2008;5:50–56. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Andronova T.M. et al. Regulation of muramyl dipeptides for the synthesis of immunoglobulin E in experiment and clinic. Russian J of Allergy. 2008;5:50–56 (in Russ.).]
- Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н. и др. Экспериментальная оценка механизмов IgE-супрессирующих эффектов мурамилдипептидов. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;1(115):48–51. [Kolesnikova N.V., Kokov E.A., Kokova L.N. et al. Experimental evaluation of the mechanisms of the IgE-suppressing effects of muramyl dipeptides. Kuban Scientific Medical Herald. 2010;1(115):48–51 (in Russ.).]

Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом

Профессор О.А. Башкина¹, д.м.н. М.А. Сомотруева¹, Л.Р. Пахнова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России

²ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», Астрахань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня IL-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом (АтД).

Материал и методы: определены клинико-диагностические и прогностические уровни цитокина IL-22 в сыворотке крови у 95 детей с АтД. АтД легкой степени наблюдался у 22 пациентов, средней степени — у 43, тяжелой степени — у 30. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей безотягощенного анамнеза. Всем пациентам проведено иммунологическое обследование (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови), выполнен биохимический анализ крови. Определен уровень IL-22 в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: выявлено значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 95 пациентов с АтД по сравнению с практически здоровыми детьми: медиана 175,2 [158,9; 221,5] и 28,7 [25,6; 31,3] пг/мл соответственно ($p=0,039$). Установлена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-22 и индексом SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита): $R_s=0,774$ ($p<0,05$). Анализ концентрации IL-22 в сыворотке крови у 80 детей с АтД с гиперпродукцией IgE и у 15 детей с АтД с нормальным содержанием общего IgE показал, что медиана уровня IL-22 составила 196,2 [145,1; 201,2] и 173,9 [151,4; 316,2] пг/мл соответственно ($p=0,197$). Обнаружена слабая корреляция между уровнями общего IgE и IL-22 ($R_s=0,307$, $p<0,05$) при АтД.

Заключение: повышение концентрации IL-22 в сыворотке у всех детей с АтД и ее увеличение при нарастании степени тяжести дерматита позволяют рекомендовать IL-22 в качестве прогностического маркера тяжести дерматита.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, иммунологическое обследование, интерлейкин-22, иммуноглобулин, прогноз, маркер.

Для цитирования: Башкина О.А., Сомотруева М.А., Пахнова Л.Р. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом. РМЖ. 2019;3:15–18.

ABSTRACT

Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis

O.A. Bashkina¹, M.A. Somotrueva¹, L.P. Pakhnova^{1,2}

¹Astrakhan State Medical University

²N.N. Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital, Astrakhan

Aim: to determine clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 levels in children with atopic dermatitis.

Patients and Methods: the study enrolled 95 children with atopic dermatitis. Mild atopic dermatitis was diagnosed in 22 children, moderate in 43 children, and severe in 30 children. Control group included 20 healthy children. Immunological examination (total and specific serum IgE levels) and blood biochemistry were performed in a total of 95 children. Serum IL-22 level was measured by ELISA.

Results: significantly increased IL-22 levels were revealed in atopic dermatitis children as compared with the controls (median 175.2 pg/mL [158.9; 221.5] and 28.7 [25.6; 31.3] pg/mL, respectively; $p=0.039$). Strong direct correlation between IL-22 levels and SCORAD (scoring of atopic dermatitis) index was found ($R_s=0.774$; $p<0.05$). The analysis of IL-22 levels has demonstrated that IL-22 median is 196.2 [145.1; 201.2] pg/mL in 80 children with atopic dermatitis and IgE overproduction and 173.9 [151.4; 316.2] pg/mL in 15 children with atopic dermatitis and normal IgE levels ($p=0.197$). Weak correlation between total IgE and IL-22 levels was revealed in atopic dermatitis ($R_s=0.307$; $p<0.05$).

Conclusion: considering increased serum IL-22 levels in a total of 95 children with atopic dermatitis and tendency to increased IL-22 levels along with the growing severity of dermatitis, IL-22 should be regarded as a predictive marker of dermatitis.

Keywords: children, atopic dermatitis, immunological examination, interleukin-22, immunoglobulin, prediction, marker.

For citation: Bashkina O.A., Somotrueva M.A., Pakhnova L.P. Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis. RMJ. 2019;3:15–18.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных атопических заболеваний у детей, которое характеризуется неуклонно рецидивирующим течением и нередко сопровождает человека всю жизнь. Изу-

чению патоморфогенеза и иммуногенеза данной патологии было посвящено значительное количество работ. Сложилось представление о том, что АтД может быть одним из этапов на пути атопического марша и значительную часть пациентов с отягощенной аллергологической

наследственностью будет не только сопровождать на протяжении всей жизни, но и перейдет у них в бронхиальную астму [1, 2]. Остается неясным, какие именно механизмы утяжеляют течение заболевания и способствуют дальнейшей атопической трансформации.

В настоящее время сделаны попытки выявить лабораторные параметры, позволяющие прогнозировать развитие АтД и тяжесть его течения у детей с генетической предрасположенностью, однако пока еще эти лабораторные показатели не нашли широкого практического применения. Более того, прогностическая ценность таких лабораторных критериев, как уровень общего IgE и количество эозинофилов в крови, сомнительна. Как известно, ведущим фактором в патогенезе АтД у большинства больных рассматривают IgE-опосредованную гиперчувствительность. Несмотря на тесную взаимосвязь между кожей и иммунной системой, роль IgE неоднозначна, поскольку не отражает клеточный механизм развития атопии при IgE-независимой форме дерматита [3].

Принимая во внимание тот факт, что иммунологически-индуцированное воспаление кожи у детей сопровождается выбросом в кровь нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, оказывающих существенное влияние на патогенез АтД [4–6], мы рассмотрели цитокины в качестве высокочувствительных маркеров атопического воспаления кожи.

В частности, интерес представляет интерлейкин-22 (IL-22), который относится к семейству цитокинов IL-10 и участвует в развитии большого числа заболеваний человека аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза [7, 8]. Доказана роль IL-22 в регуляции пролиферативных процессов и регенерации тканей и слизистых оболочек организма [9–11]. Биологические эффекты IL-22 осуществляются благодаря связыванию с рецептором, представляющим собой гетеродимер, состоящий из IL-22R1 и IL-10R2, который экспрессируется на эпителиальных клетках кожи. Кроме того, установлено, что лиганд-рецепторный комплекс IL-22/IL-22R играет ключевую роль в регуляции иммунных реакций [12].

Подтверждением важной роли IL-22 в патогенезе атопических процессов является тот факт, что IL-22 регулирует равновесие Th1 и Th2 клеток в сторону доминирования Th2, что приводит к развитию аутоиммунных нарушений, в частности АтД [13].

Повышенная экспрессия IL-22 является характерным признаком аллергических процессов в коже. Так, в ходе эксперимента в коже лабораторных животных после кожной сенсибилизации аллергенами пылевых клещей уровень IL-22 значительно увеличился. Показано также, что специфическое эпикутанное воздействие аллергена и повышенная экспрессия IL-22 в коже экспериментальных мышей вызвала хронический дерматит с характерным зудом и воспалением кожи, связанными с Th2-локальным и системным иммунным ответом [14].

В связи с изложенными выше фактами нами была определена **цель исследования**: установить клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России и в отделении аллергологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» (Астрахань).

Проведено открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах. Исследование было одобрено этическим комитетом Астраханского ГМУ Минздрава России (протокол № 27 от 21.03.2016).

Нами проанализированы результаты комплексного обследования 95 детей с обострением АтД в возрасте от 1 года до 3 лет: 48 (50%) мальчиков и 47 (50%) девочек, которые находились на лечении в отделении аллергологии и иммунологии ОДКБ им. Н.Н. Силищевой. АтД легкой степени наблюдался у 22 пациентов, АтД средней степени — у 43, АтД тяжелой степени — у 30. Группу контроля составили условно здоровые дети без отягощенного семейного аллергологического и соматического анамнеза (n=20), возраст — 1–3 года. **Критерии включения** в исследование: АтД различной степени тяжести, период обострения, отсутствие изменений в биохимическом анализе крови, наличие информированного добровольного согласия родителей. **Критерии исключения**: наличие другой аллергической (бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, острая и хроническая крапивница и др.) и соматической патологии.

В ходе работы все пациенты были обследованы в соответствии с действующими Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АтД 2013 г., включая иммунологическое обследование (определение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови). В биохимическом анализе крови (уровни общего белка, глюкозы, билирубина, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы) отклонений от нормы не выявлено.

Отягощенный семейный анамнез детей по аллергическим заболеваниям отметили 60% опрошенных мам. Вместе с тем в семьях пациентов с АтД нередко наблюдались заболевания органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический панкреатит и желчекаменная болезнь) — у 49, 42 и 38% соответственно.

При поступлении в стационар больные предъявляли жалобы: на зуд — 87 детей (91%), нарушение сна — 58 (61%), папулезные высыпания — 43 (45%), пустулезные высыпания — 52 (55%), сухость кожи — 95 (100%).

Уровень общего IgE в сыворотке крови был повышен у 80 (84%) детей с АтД, из них у 73 (91%) детей уровень общего IgE в сыворотке крови был выше 45 МЕ/мл в 2 раза и более. Значительное повышение уровня общего IgE было отмечено у 7 (9%) детей с тяжелым рецидивирующим течением АтД, максимальное значение — 1070 МЕ/мл у ребенка трех лет.

Помимо стандартного набора методов общеклинического обследования определяли уровень IL-22 в образцах сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с применением наборов для количественного определения IL-22 в биологических жидкостях «Bender MedSystems Human IL-22 ELISA» (США).

Кровь для определения уровня IL-22 забирали утром натощак из локтевой вены в охлажденные силиконизированные пробирки объемом 5 мл и немедленно помещали на лед. Сыворотку выделяли путем центрифугирования со скоростью 3000 об./мин в течение 5 мин и помещали в силиконовые пробирки. Образцы замораживали и хранили при температуре -70 °С до проведения анализа. Методом ИФА определяли уровень IL-22 в образцах сыворотки крови, используя микропланшеты с сорбированными на дне лунок антителами, специфичными к IL-22 человека. IL-22 тестиру-

емых образцов, стандартов и контрольных образцов связывался со специфическими антителами. Введенный в микропланшет биотиновый конъюгат антител к антителам IL-22 связывался с IL-22, конъюгированным с первыми антителами. После инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в лунки вносили конъюгат — стрептавидин-пероксидазу хрена, связывающийся с биотином, конъюгированным с IL-22. После повторной инкубации и промывки из лунок удаляли несвязавшийся конъюгат стрептавидина, и в лунки вносили субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора.

Интенсивность окрашивания, измеренная при длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IL-22, присутствующего в тестируемых образцах. Концентрацию IL-22 в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта. Минимально определяемая концентрация IL-22 составила 5 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи статистической программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Для описания полученных количественных признаков результаты представляли в виде медианы и квартиля Me [25; 75 перцентиль]. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s). Критической величиной уровня значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования выявлено значимое повышение уровня IL-22 в сыворотке крови у 95 пациентов с АтД по сравнению с уровнем у практически здоровых детей: медиана 175,2 [158,9; 221,5] и 28,7 [25,6; 31,3] пг/мл соответственно ($p = 0,039$). Статистический анализ данных показал сильную прямую корреляционную зависимость между уровнем IL-22 и индексом SCORAD (scoring of atopic dermatitis — шкала атопического дерматита): $R_s = 0,774$ ($p < 0,05$).

В ходе следующего этапа работы определяли уровень IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД в зависимости от степени тяжести дерматита. Результаты показали увеличение уровня IL-22 в сыворотке крови при повышении степени тяжести АтД (табл. 1).

Причинно-следственную связь между повышением уровня IL-22 и степенью тяжести заболевания можно объяснить тем, что при АтД происходит активация Th2-локального и системного иммунного ответа, приводящая к характерному зуду и воспалению кожи. IL-22 способствует гиперплазии эпидермиса и подавляет барьерные функции кожи, усугубляя тем самым клинические проявления патологии.

Как отмечено выше, повышение уровня общего IgE в сыворотке крови отмечено у 80 детей с АтД, медиана составила 139 [72,5; 451,5] МЕ/мл, а у 15 детей обнаружены нормальные показатели общего IgE: 14,5 [8,0; 33,5] МЕ/мл, $p = 0,048$.

Анализ концентрации IL-22 в сыворотке крови у 80 детей с АтД с гиперпродукцией IgE в сравнении с нормальным содержанием общего IgE у 15 детей с дерматитом показал, что медиана IL-22 составила 196,2 [145,1; 201,2] и 173,9 [151,4; 316,2] пг/мл соответственно ($p = 0,197$). Статистический анализ данных показал слабую корреляционную за-

Таблица 1. Уровень IL-22 в сыворотке крови у детей с АтД различной степени тяжести

Показатель	АтД легкой степени	АтД средней степени	АтД тяжелой степени	p
Число пациентов	22	43	30	—
IL-22, пг/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	113,6 [73,5; 144,1]	159,3 [124,9; 195,0]	191,9 [107,1; 276,8]	$p_1 = 0,016$ $p_2 = 0,012$ $p_3 = 0,003$

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и средней степени тяжести; p_2 — уровень статистической значимости различий между группами средней и тяжелой степени тяжести; p_3 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и тяжелой степени тяжести.

Таблица 2. Уровни общего IgE и IL-22 в сыворотке крови у детей с гиперпродукцией IgE при АтД различной степени тяжести

Показатель	АтД легкой степени	АтД средней степени	АтД тяжелой степени	p
Число пациентов	16	38	26	—
IgE, МЕ/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	152,5 [95,9; 304,3]	121,4 [72,5; 345,5]	365,6 [236,7; 816,4]	$p_1 = 0,049$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,025$
IL-22, пг/мл, медиана [25; 75 перцентиль]	113,3 [79,9; 155,2]	196,1 [157,5; 200,4]	255,3 [209,7; 284,2]	

Примечание. p_1 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и средней степени тяжести; p_2 — уровень статистической значимости различий между группами средней и тяжелой степени тяжести; p_3 — уровень статистической значимости различий между группами легкой и тяжелой степени тяжести.

висимость между уровнями общего IgE и IL-22 ($R_s = 0,307$, $p < 0,05$) при АтД. Далее мы изучили уровень IL-22 при повышенном содержании общего IgE (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали значимое повышение в 6 раз уровня IL-22 в сыворотке крови у всех детей с АтД по сравнению с уровнем IL-22 у здоровых детей. Вероятнее всего, данный факт обусловлен значительным количеством задействованных в патологическом аллергическом процессе тучных клеток, которые продуцируют IL-22. Выявлена сильная прямая корреляционная зависимость между уровнем IL-22, индексом SCORAD и степенью тяжести АтД.

Анализ данных показал слабую корреляционную зависимость между уровнями общего IgE и IL-22 при АтД у детей, но выявил связь между этими параметрами в зависимости от степени тяжести дерматита.

Результаты, полученные в исследовании, подтверждаются работой S. Mashiko et al. (2015), где установлено, что высокий уровень IL-22 коррелирует с активностью патологического процесса при атопическом и псориазическом поражении кожи [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные уровни IL-22 в сыворотке крови могут быть рекомендованы для прогнозирования степени тяжести АтД у детей. Повышенные уровни IL-22 в сыворотке крови определяют активность воспалительных процессов при АтД и могут рассматриваться в качестве дифференциально-диагностических и прогностических критериев для оценки степени тяжести АтД. Результаты, полученные в ходе исследования, ставят вопрос о роли IL-22 в патогенезе АтД, различных вариантов его атопической трансформации, а также коморбидной патологии.

Работа выполнена в рамках гранта конкурса «У.М.Н.И.К.-2016», договор № 11217ГУ/2016 (вн. номер 0026202) от 13.03.2017 по теме: «Разработка лечебно-косметической продукции на основе экстрактов Астраханской грязи и Гинкго билоба для детей, больных атопическим дерматитом».

Литература

1. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей. Современные проблемы. Фарма-тека. 2012;6:34–38. [Revyakina V.A. Atopic dermatitis in children. Modern problems. Farmatek. 2012;6:34–38 (in Russ.).]
2. Гудима Г.О., Ильина Н.И. Аллергия — фундаментальные проблемы и практические вопросы. Иммунология. 2014;35(1):48–50. [Gudima G.O., Ilina N.I. Allergy — fundamental problems and practical issues. Immunology. 2014;35(1):48–50 (in Russ.).]
3. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(1):7–15. [Pampura A.N. Problems and prospects for the development of pediatric allergology. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;60(1):7–15 (in Russ.).]
4. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний. Аллергология и иммунология. 2014;3:169–176.

- [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic diseases. Allergy and Immunology. 2014;3:169–176 (in Russ.).]
5. Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В. и др. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста. Рос. аллергологический журнал. 2016;4–5:37–42. [Varlamov E.E., Elisyutina O.G., Vinogradova T.V. et al. Pathogenetic features of the cytokine profile in patients with atopic dermatitis depending on age. Russian Allergy Journal. 2016;4–5:37–42 (in Russ.).]
6. Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Пампура А.Н. Профиль цитокинов у детей с атопическим дерматитом. Рос. аллергологический журнал. 2017;14(S1):24–26. [Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Pampura A.N. Cytokine profile in children with atopic dermatitis. Russian Allergological Journal. 2017;14(S1):24–26 (in Russ.).]
7. La Manna S., Scognamiglio P.L., Di Natale C. et al. Characterization of linear mimetic peptides of Interleukin-22 from dissection of protein interfaces. Biochimie. 2017;138:106–115. DOI: 10.1016/j.biochi.2017.05.002.
8. Shabgah A.G., Navashenaq J.G., Shabgah O.G. et al. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections. Autoimmun Rev. 2017;16(12):1209–1218. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.004.
9. Cordoro K.M., Hitraya-Low M., Taravati K. et al. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2017;77(3):417–424. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.017.
10. Shen H., Zeng B., Wang C. et al. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNBN1. Biomed Pharmacother. 2017;91:803–811. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.005.
11. Stefanich E.G., Rae J., Sukumaran S. et al. Pre-clinical and translational pharmacology of a human interleukin-22 IgG fusion protein for potential treatment of infectious or inflammatory diseases. Biochem Pharmacol. 2018;152:224–235. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.03.031.
12. Geng H., Bu H.F., Liu F. et al. In Inflamed Intestinal Tissues and Epithelial Cells, Interleukin 22 Signaling Increases Expression of H19 Long Noncoding RNA, Which Promotes Mucosal Regeneration. Gastroenterology. 2018;155(1):144–155. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.058.
13. Robb C.T., McSorley H.J., Lee J. et al. Prostaglandin E2 stimulates adaptive IL-22 production and promotes allergic contact dermatitis. J Allergy. 2018;141(1):152–162. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.045.
14. Lou H., Lu J., Choi E.B. et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. J Immunol. 2017;198(7):2543–2555. DOI: 10.4049/jimmunol.1600126.
15. Mashiko S., Bouguermouh S., Rubio M. et al. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(2):351–359.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.033.



ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК АМБУЛАТОРНЫЙ ПРИЕМ

«Амбулаторная симуляционная технология»



12 СЕНТЯБРЯ | 2019

Пищевая анафилаксия у детей дошкольного возраста как фактор риска развития респираторной аллергии в будущем

К.м.н. Т.С. Лепешкова^{1,2}, д.м.н. Е.К. Бельтюков¹, к.м.н. В.В. Наумова¹

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

²МАУ «ДГП № 13», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение видов сенсibilизации у детей с персистирующей пищевой аллергией, перенесших ранее эпизоды анафилаксии, с помощью комплексного аллергологического обследования.

Материал и методы: под динамическим наблюдением находились 14 детей, перенесших один или несколько эпизодов пищевой анафилаксии в раннем детском возрасте и имеющих персистирующую пищевую аллергию на момент исследования: 11 (79%) мальчиков и 3 (21%) девочки, средний возраст — 6,8 года. Ранее причиной тяжелых, жизнеугрожающих реакций у 6 (43%) пациентов были молочные продукты, еще у 6 (43%) — куриное яйцо, у 3 (21%) — киви, по 2 (14%) пациента среагировали на рыбу, арахис, кунжут и по 1 (7%) пациенту — на грецкий орех и креветки. Всем пациентам проведено комплексное аллергологическое обследование, в т. ч. ISAC-тест (ImmunoCAP).

Результаты исследования: в ходе изучения у всех детей (100%) была подтверждена истинная пищевая аллергия на продукты, вызывавшие анафилактические реакции в анамнезе и остающиеся причиной персистирования пищевой аллергии в настоящее время. У всех 14 детей (100%), перенесших пищевую анафилаксию, была выявлена сенсibilизация к главным специфическим компонентам ингаляционных аллергенов. Наибольшая гиперчувствительность отмечена к березе (rBet v1) — от 0,3 до 100,0 ISU-E (79%), к кипарису (nCup a1) — от 0,3 до 1,2 ISU-E (36%), к кошке (rFel d1) — от 1,6 до 90,0 ISU-E (64%) и к собаке (rCan f1) — от 1,1 до 40,0 ISU-E (50%). Ни у одного из пациентов не было выявлено сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли.

Заключение: нами получены данные о формировании сенсibilизации к респираторным аллергенам у всех (100%) детей, перенесших пищевую анафилаксию в анамнезе и имеющих персистирующую пищевую аллергию в настоящее время.

Ключевые слова: дети, пищевая анафилаксия, сенсibilизация, аллерген, персистирующая пищевая аллергия, респираторная аллергия.

Для цитирования: Лепешкова Т.С., Бельтюков Е.К., Наумова В.В. Пищевая анафилаксия у детей дошкольного возраста как фактор риска развития респираторной аллергии в будущем. РМЖ. 2019;3:19–21.

ABSTRACT

Nutritional anaphylaxis in preschool children as a risk factor for respiratory allergies development in the future

T.S. Lepeshkova^{1,2}, E.K. Beltyukov¹, V.V. Naumova¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg

²City Children's Outpatient Clinic No. 13, Yekaterinburg

Aim: to study the sensitization spectrum using comprehensive allergological diagnosis in children with persistent food allergy, who had experienced anaphylaxis episodes.

Patients and Methods: 14 children (11 (79%) boys and 3 (21%) girls) who experienced one or more food anaphylaxis episodes in early childhood and have persistent food allergy during the study (mean age — 6.8 years) underwent dynamic follow-up. The following allergic etiologies to severe life-threatening reactions were revealed: in 6 (43%) patients there were dairy products, in another 6 (43%) children — eggs, in 3 (21%) patients — kiwi, 2 (14%) patients had a reaction to fish, peanuts, sesame, and 1 (7%) — to walnuts and shrimps. All patients underwent a comprehensive allergological diagnosis, including the ImmunoCAP ISAC test.

Results: during the study, all children (100%) were confirmed with the true food allergy causing the anaphylactic reactions in history and the remaining etiologies of persistent food allergy at the present time. Sensitization to the major specific components of inhaled allergens was detected in all 14 children (100%) who experienced the food anaphylaxis. The highest hypersensitivity was observed to birch (rBet v1) — from 0.3 to 100.0 ISU-E (79%), to cypress (nCup a1) — from 0.3 to 1.2 ISU-E (36%), to cats (rFel d1) — from 1.6 to 90.0 ISU-E (64%), and to dogs (rCan f1) — from 1.1 to 40.0 ISU-E (50%). None of the patients showed sensitization to house dust mite molecules.

Conclusion: as a result of the study, the data were obtained on the sensitization formation to respiratory allergens in all children (100%) who experienced food anaphylaxis and who have persistent food allergy at the present time.

Keywords: children, food anaphylaxis, sensitization, allergen, persistent food allergy, respiratory allergy.

For citation: Lepeshkova T.S., Beltyukov E.K., Naumova V.V. Nutritional anaphylaxis in preschool children as a risk factor for respiratory allergies development in the future. RMJ. 2019;3:19–21.

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия за последние годы все чаще встречается в педиатрической практике [1]. К сожалению, в Российской Федерации данная проблема освещается недостаточно ши-

роко. А между тем пищевая аллергия является самой частой причиной анафилаксии как в России, так и в европейских странах [1–3]. По данным западных коллег, пищевая анафилаксия отмечается приблизительно у 5% детского населения [4].

Хорошо известно, что гиперчувствительность к пищевым продуктам у большинства детей с возрастом прогрессивно снижается [5, 6]. Однако у детей, перенесших пищевую анафилаксию, пищевая толерантность к данному продукту развивается крайне медленно [7]. В этой связи прогнозирование течения пищевой аллергии после перенесенной пищевой анафилаксии является актуальной научно-практической задачей, для решения которой необходим динамический контроль детей с персистирующей пищевой аллергией и высоким риском присоединения других видов гиперчувствительности.

Цель исследования — определить профиль сенсibilизации у детей дошкольного возраста, перенесших пищевую анафилаксию в раннем детском возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование отбирались все дети, обратившиеся к аллергологу-иммунологу за 2018 г., имеющие в анамнезе пищевую анафилаксию и не сформировавшие толерантность на вызвавший анафилаксию продукт. Никто из пациентов на момент обследования повторно не употреблял продукт, вызвавший пищевую анафилаксию. Под динамическим наблюдением находились 14 детей — 11 (79%) мальчиков и 3 (21%) девочки, — перенесших один или несколько эпизодов пищевой анафилаксии в раннем детском возрасте и имеющих персистирующую пищевую аллергию на момент исследования. Возраст 13 детей составлял от 1 года до 7 лет (в среднем 4 года), и одному ребенку было 12 лет. У большинства (9–64%) детей первый случай анафилаксии произошел в возрасте до 2 лет, у остальных — позже 2 лет. Только у 2 (14%) пациентов эпизод пищевой анафилаксии был однократным, остальные 12 (86%) детей испытывали симптомы анафилаксии не один раз, и причинными аллергенами считались 2–3 продукта. При этом причиной тяжелых, жизнеугрожающих реакций у 6 (43%) пациентов были названы молочные продукты, еще у 6 (43%) — куриное яйцо, у 3 (21%) больных — киви, по 2 (14%) пациента среагировали на рыбу, арахис, кунжут и по 1 (7%) — на грецкий орех и креветки.

У 9 (64%) пациентов в раннем детском возрасте (до 3 лет) отмечались проявления атопического дерматита разной степени тяжести. Надо заметить, что при исключении продуктов, вызывавших анафилаксию, у 4 (28%) детей кожа полностью очистилась, а у 5 (36%) пациентов причиной обострения атопического дерматита оказались другие триггеры (контакт с животными, сезонное цветение, перекрестные пищевые аллергены и др.).

К началу исследования у 6 (43%) пациентов уже была диагностирована бронхиальная астма (легкая степень у 3 человек, среднетяжелая степень также у 3). Симптомы поллиноза сформировались к моменту наблюдения у 8 (57%) пациентов. Проявления персистирующего аллергического ринита отмечались еще у 8 (57%) пациентов.

У всех наблюдаемых детей было проведено комплексное аллергологическое обследование, в т. ч. ISAC-тест (аллергочип — 112 аллергенных молекул, ImmunoCAP).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования у всех (100%) детей была подтверждена истинная пищевая аллергия на продукты, вызывавшие анафилактические реакции в анамнезе и остающиеся причиной персистирования пищевой аллергии в настоящее время.

Так, была выявлена сенсibilизация к главным специфическим компонентам *коровьего молока*: казеину (n Bos d8) — от 1,3 до 16,0 ISU-E, альфа-лактоальбумину (n Bos d4) — от 0,8 до 12,0 ISU-E, бета-лактоглобулину (n Bos d5) — от 0,4 до 7,6 ISU-E, трансферрину (n Bos d lactoferrin) — от 0,4 до 0,6 ISU-E. Сенсibilизация к белкам *куриного яйца*: к овомукоиду (n Gal d1) — от 1,0 до 7,6 ISU-E, к овальбумину (n Gal d2) — от 0,4 до 4,9 ISU-E, к кональбумину (n Gal d3) — от 0,4 до 0,6 ISU-E. Сенсibilизация к *киви*: к молекуле n Act d1 — от 1,6 до 5,4 ISU-E, к молекуле n Act d5 — от 0,6 до 3,3 ISU-E. Сенсibilизация к молекулам *рыбы*: трески (Gad c1) — от 6,1 до 51,0 ISU-E. Сенсibilизация к *арахису*: к молекулам rAra h1 — от 1,1 до 12,0 ISU-E; rAra h2 — от 1,9 до 15,0 ISU-E; rAra h3 — от 1,2 до 14,0 ISU-E; rAra h6 — от 3,7 до 5,2 ISU-E; rAra h9 — от 0,4 до 0,5 ISU-E. Сенсibilизация к *кунжуту*: к молекуле n Ses i1 — от 0,3 до 5,0 ISU-E. Сенсibilизация к *грецкому ореху*: к молекулам rJug r1 и nJug r2 — от 1,6 до 5,4 ISU-E и от 0,6 до 3,3 ISU-E соответственно. Сенсibilизация к *креветкам*: к молекуле nPen m4 при крайне высокой сенсibilизации — 100 ISU-E.

Кроме истинной сенсibilизации к пищевым продуктам, у всех 14 (100%) детей, перенесших пищевую анафилаксию ранее и имеющих персистирующую пищевую аллергию в настоящее время, была выявлена сенсibilизация к главным специфическим компонентам ингаляционных аллергенов (аэроаллергенов): пыльцевым и эпидермальным.

К пыльцевым аллергенам гиперчувствительность была обнаружена в 100% случаев. Наибольшая гиперчувствительность отмечена к березе (Bet v1) — от 0,3 до 100,0 ISU-E (у 11 детей — 79%). Кроме того, у 5 (36%) детей установлена сенсibilизация к кипарису (n Cup a1) — от 0,3 до 1,2 ISU-E. Чувствительность к другим растительным аллергенам выявлялась в единичных случаях.

Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам установлена у 12 (86%) детей. Так, гиперчувствительность к кошке (Fel d1) была обнаружена у 9 (64%) пациентов, уровень sIgE варьировал от 1,6 до 90,0 ISU-E. Сенсibilизация к собаке (rCan f1) обнаружена у 7 (50%) обследованных пациентов, уровень sIgE менялся от 1,1 до 40,0 ISU-E. У части этих детей выявлялась также гиперчувствительность к другим молекулам собаки (rCan f2 и rCan f5). У 2 (14%) детей выявлена сенсibilизация к лошади (rEqu c1) в пределах от 0,6 до 7,4 ISU-E; еще у 2 (14%) пациентов — к мышши (nMus m1) — от 5,4 до 6,2 ISU-E.

Ни у одного из обследованных детей не выявлена сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли.

В ходе данного исследования выявлены достаточно высокие уровни специфических IgE к главным специфическим компонентам тех продуктов, которые ранее были причиной анафилаксии у конкретных детей. Существуют исследования, доказывающие, что у лиц с персистирующей пищевой аллергией уровень специфических IgE достоверно выше, чем у пациентов с развившейся толерантностью [5, 8, 9]. Так, L. Shek et al. [10] определили, что формирование пищевой толерантности к аллергенам куриного яйца и белкам коровьего молока в значительной степени связано со снижением уровня специфических IgE. По мнению российских ученых [11], формирование пищевой толерантности зависит не столько от скорости снижения уровня специфических IgE к пищевым аллергенам, сколько от исходного уровня IgE. В этой связи весьма вероятно, что на формиро-

вание пищевой толерантности у наших пациентов потребуются длительное время, а продолжающееся аллергическое воспаление может стать предиктором присоединения респираторных симптомов у тех детей, у которых пока нет клинических проявлений.

В отечественной и зарубежной литературе имеются убедительные данные, что пищевая аллергия является фактором риска развития бронхиальной астмы в старшем возрасте [12–14]. Так, в одном из финских исследований было показано, что у детей с IgE-опосредованной аллергией к белкам коровьего молока значительно увеличена концентрация NO в выдыхаемом воздухе и повышена реактивность бронхов, что является признаками воспаления и гиперреактивности дыхательных путей, характерными для бронхиальной астмы [13].

Нельзя забывать, что по мнению исследователей, занимающихся анафилаксией, если у ребенка уже отмечалась анафилактическая реакция, то вероятность повторения подобного эпизода велика [15, 16]. Наличие же у пациента бронхиальной астмы является одним из основных факторов риска развития тяжелых, жизнеугрожающих эпизодов анафилаксии [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия — самая частая причина анафилаксии у детей. У всех 14 детей, перенесших пищевую анафилаксию ранее и имеющих персистирующую пищевую аллергию в настоящее время на те же продукты, в 100% случаев выявляется сенсibilизация к главным специфическим компонентам причинных пищевых аллергенов и гиперчувствительность к мажорным молекулам ингаляционных аллергенов (аэроаллергенов): пыльцевым и/или эпидермальным.

Поскольку персистирующая пищевая аллергия с анафилаксией в анамнезе является фактором риска повторных эпизодов анафилаксии и формирования бронхиальной астмы, данные пациенты нуждаются в динамическом наблюдении врачом-аллергологом. Обязательный плановый осмотр детей с персистирующей пищевой аллергией, перенесших эпизод анафилаксии, ранняя верификация этиопатогенетических механизмов болезни, выявление причинных аллергенов, разработка патогенетически обоснованных элиминационных режимов и терапевтических программ позволят избежать ошибок и предупредить развитие тяжелых, жизнеугрожающих ситуаций.

Работа выполнена на базе МАУ «Городская детская поликлиника № 13» за счет средств ДМС.

Литература

1. Braganza S.C., Acworth J.P., Mckinnon D.R. et al. Pediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. Arch Dis Child. 2006;91(2):159–163.
2. Фомина Д.С., Горячкина Л.А. Анафилаксия — диагностика и лечение: учеб. пособие; М., 2017. [Fomina D.S., Goryachkina L.A. Anaphylaxis — diagnosis and treatment: textbook; Moscow, M., 2017. (in Russ.)].
3. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Пищевая анафилаксия у детей: ретроспективный анализ 53 случаев. Российский аллергологический журнал. 2013;5:22–26. [Esakova N.V., Pampura A.N. Food anaphylaxis in children: a retrospective analysis of 53 cases. Russian journal of Allergology. 2013;5:22–26 (in Russ.)].
4. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125 (suppl 2):116–125.
5. Vanto T., Helpilä S., Juntunen-Backman K. et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. J Pediatr. 2004;144(2):218–222.
6. Savage J., Matsui E., Skripak J.M., Wood R.A. The natural history of egg allergy. J Allergy Clin. Immunol. 2007;120(6):1413–1417.





Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ПОЛИОКСИДОНИЙ®
при гриппе и ОРВИ



Способствует:

-  Активации противовирусной защиты благодаря синтезу интерферона α и γ ¹
-  Сокращению риска бактериальных осложнений²
-  Улучшению самочувствия ребенка с первых дней лечения³
-  Снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ при профилактическом приеме⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний® 2. Морозова С.В. Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний® при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов. Российский медицинский журнал, Том 18, №24, 2010.
3. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Consilium Medicum. Педиатрия 2015 №3.
4. Булгакова В.А. Иммуномодуляторы для профилактики и лечения острых респираторных инфекций: эффективность азоксимера бромид. Терапевтический архив, 2014, №12.

Телефон горячей линии:
8 (985) 410-66-34

www.polyoxidonium.ru

 НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ
Препараты будущего – сегодня

Российская Федерация,
142143, Московская область,
г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1
Тел./факс: +7 (495) 329-1817, +7 (495) 926-2107
e-mail: info@petrovax.ru

Реклама. РУ: P N002935/04 от 15.09.2009

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

Влияние противопаразитарной терапии на течение бронхиальной астмы у детей

Профессор Р.М. Файзуллина¹, к.м.н. А.В. Санникова¹, Н.В. Самигуллина¹, Р.Р. Гафурова¹,
к.м.н. Р.Н. Валева¹, к.м.н. А.К. Ханова²

¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

²ООО «ММЦ «Клиника аллергологии и педиатрии», Уфа

РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, занимающее первое место среди хронической бронхолегочной патологии в детском возрасте. Первостепенное значение в развитии БА имеет наследственность, а также факторы окружающей среды, в частности паразитозы.

Цель исследования: изучить клинические и иммунологические особенности БА у детей с паразитарной инвазией до и после противопаразитарной терапии.

Материал и методы: проведено проспективное сравнительное исследование детей с БА без паразитарной инвазии ($n=45$) и детей с БА и паразитозами ($n=30$). Всем пациентам с выявленной инвазией проводилась противопаразитарная терапия препаратом албендазол. Изучение клинического течения БА и результатов аллергологического обследования выполняли до и после антипаразитарной терапии.

Результаты исследования: БА у детей с паразитарной инвазией характеризовалась персистирующим течением, увеличением частоты обострений и объема базисной противовоспалительной терапии, неконтролируемым течением ($p=0,0012$), снижением показателей внешнего дыхания ($p=0,004$), значимым повышением уровня эозинофилов крови ($p=0,024$) и общего IgE. У детей с сочетанным течением БА и паразитозов достоверно чаще определялась аллергия к домашней пыли ($p=0,007$), аллергенам шерсти собаки ($p=0,008$) и морской свинки ($p=0,001$); грибам *Aspergillus fumigatus* ($p=0,036$) и *Candida albicans* ($p=0,024$), а также ряду пищевых аллергенов. Противопаразитарная терапия способствовала увеличению числа пациентов с легким интермиттирующим течением ($p=0,0001$) и уровня контроля ($p=0,0072$), уменьшению частоты обострений ($p<0,001$), отсутствию тяжелых обострений БА, снижению среднего уровня эозинофилов крови. Кожное аллергологическое тестирование, проведенное в конце наблюдения, показало увеличение значимости бытовых и пыльцевых аллергенов у детей с БА. При этом частота положительных результатов кожных аллергопроб уменьшилась на эпидермальные и грибковые аллергены, с достоверностью различий — на пищевые аллергены ($p<0,05$).

Заключение: инвазия паразитами у детей с БА является частым коморбидным состоянием. Противопаразитарная терапия приводит к улучшению клинического течения заболевания, повышает объективность аллергологической диагностики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, паразитозы, противопаразитарная терапия, аллергологическое тестирование, дети.

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Самигуллина Н.В. и др. Влияние противопаразитарной терапии на течение бронхиальной астмы у детей. РМЖ. 2019;3:22–26.

ABSTRACT

Antiparasitic therapy effect on the course of bronchial asthma in children

R.M. Fayzullina¹, A.V. Sannikova¹, N.V. Samigullina¹, R.R. Gafurova¹, R.N. Valeeva¹, A.K. Khanova²

¹Bashkir State Medical University, Ufa

²MMC Clinic of Allergy and Pediatrics LLC, Ufa

Bronchial asthma (BA) is a chronic inflammatory respiratory tract infection that ranks first among chronic bronchopulmonary diseases in childhood. Its heredity is of paramount importance, as well as environmental factors (e.g. parasitosis).

Aim: to study the BA clinical and immunological features in children with parasitic invasion before and after antiparasitic therapy.

Patients and methods: children with BA without parasitic invasion ($n=45$) and children with BA and parasitosis ($n=30$) underwent a prospective comparative study. Antiparasitic therapy with albendazole was administered to all patients with identified invasion. The study of BA clinical course and allergological examination results was performed before and after antiparasitic therapy.

Results: BA in children with parasitic invasion was characterized by the following: persistent course, increase in the exacerbations frequency and the basic anti-inflammatory therapy volume, uncontrolled course ($p=0.0012$), decrease in external respiration indices ($p=0.004$), significant increase eosinophils count ($p=0.024$), and total IgE level in blood. It was revealed that in children with combined BA and parasitosis course, most frequent allergy was to: house dust ($p=0.007$); dog hair ($p=0.008$) and guinea pigs ($p=0.001$) allergens; *Aspergillus fumigatus* fungi ($p=0.036$) and *Candida albicans* ($p=0.024$); as well as a number of food allergens. Also, antiparasitic therapy contributed to an increase in the number of patients with a mild intermittent course ($p=0.0001$) and control level ($p=0.0072$), a decrease in the exacerbations frequency ($p<0.001$), an absence of severe BA exacerbations, and a decrease in the blood eosinophils average level. Skin allergy test conducted at the end of observation showed an increase in the parameter of domestic and pollen allergens in children with BA. At the same time, positive results frequency of skin allergen tests decreased by epidermal and fungal allergens, with the significance of differences — by food allergens ($p<0.05$).

Conclusion: parasitic invasion in children with BA is a frequent comorbid condition. Antiparasitic therapy leads to an improvement in the clinical course of the disease and increases the allergic diagnosis objectivity.

Keywords: bronchial asthma, parasitosis, antiparasitic therapy, allergy testing, children.

For citation: Fayzullina R.M., Sannikova A.V., Samigullina N.V. et al. Antiparasitic therapy effect on the course of bronchial asthma in children. RMJ. 2019;3:22–26.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — хроническое полиэтиологическое воспалительное заболевание дыхательных путей, занимающее первое место среди хронической бронхолегочной патологии в детском возрасте. Распространенность БА в мире достигает 24%, в России ее удельный вес среди взрослого населения превышает 5%, у детей — более 10% [1–3].

Наряду с наследственной предрасположенностью в развитии атопической БА важное значение имеют факторы окружающей среды, в частности паразитозы. Прямо или косвенно паразиты влияют на слизистую оболочку бронхов, т. к. имеется филогенетически обусловленное морфологическое сходство между бронхиальным и кишечным эпителием, происходящим из «первичной кишки» [4]. При этом наблюдаются рост количества тучных клеток в эпителии слизистых оболочек, значительные изменения и увеличение в 2–4 раза числа эпителиальных бокаловидных клеток, повышение количества секретируемой ими слизи, отек слизистой оболочки бронхов, бронхоспазм [5].

В ряде исследований показано, что паразитарная инвазия сопровождается более высокими показателями кожной реактивности к аллергенам, повышением уровня общего IgE и эозинофилов крови, снижением показателей внешнего дыхания и ассоциирована с гиперреактивностью бронхов, а также с высоким риском развития БА [6–8]. Зарубежными учеными была установлена взаимосвязь перенесенной в раннем возрасте паразитарной инвазии и уменьшения реактивности кожного аллергологического тестирования в последующем [9, 10]. Отечественные исследователи доказали значительное влияние паразитарной инфекции на потенцирование неспецифической сенсибилизации к распространенным аллергенам. Авторы отмечают положительное влияние антипаразитарного лечения на течение БА, бронхообструктивного синдрома и проявления аллергии в целом, а также увеличение кожной реактивности, однако исследования в этом направлении малочисленны и, как правило, описываются в общих чертах с точки зрения паразитологов [11].

Таким образом, несмотря на значительные успехи в изучении БА, на сегодняшний день роль факторов окружающей среды, а также механизмы превентивного или провоцирующего эффекта некоторых факторов, таких как паразитозы, по-прежнему, до конца не изучены.

Цель исследования: изучить клинические и иммунологические особенности БА у детей с паразитарной инвазией до и после антипаразитарной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное сравнительное исследование 75 детей с атопической БА (средний возраст $6,3 \pm 0,68$ года). Диагноз БА устанавливался согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению бронхиальной астмы» (Москва, 2016) [12]. Выборка детей проводилась сплошным методом по обращаемости за медицинской помощью в период обострения болезни. Аллергологическое обследование пациентов проводилось в специализированных аллергологических кабинетах поликлиники ГБУЗ РБ ГДКБ № 17, многопрофильного медицинского центра «Клиника аллергологии и педиатрии» (г. Уфа). Для углубленного обследования дети были госпитализированы в педиатрическое отделение ГБУЗ РБ ГДКБ № 17 (г. Уфа).

Всем пациентам с установленной БА было проведено углубленное аллергологическое и иммунологическое обследование: изучение аллергологического анамнеза, анализ имеющихся результатов аллергологического обследования по данным медицинской документации; кожное аллергологическое тестирование с бытовыми, пыльцевыми, пищевыми, эпидермальными и грибковыми аллергенами; оценка уровня общего IgE; специфического IgE к бытовому, пыльцевому, пищевому, эпидермальным и грибковым аллергенам; определение уровня эозинофилов сыворотки крови; спирография и пикфлоуметрия; цитологическое исследование назального и бронхиального секрета.

С целью верификации паразитарной инвазии использовали метод иммуноферментного анализа и стандартные микроскопические методы исследования. Всем детям с выявленной паразитарной инвазией была проведена эрадикационная антипаразитарная терапия препаратом албендазол, который эффективен в отношении большинства кишечных нематод, а также ларвальных (личиночных стадий) цестод и лямблий. Препарат назначали в дозе 200 мг или 400 мг внутрь однократно или в течение 3 дней по показаниям и в зависимости от возраста ребенка, как рекомендовано инструкцией к препарату. При этом все родители/опекуны подписали добровольное информированное согласие на обследование и лечение. При проведении антипаразитарной терапии не было отмечено каких-либо побочных эффектов или осложнений. Наблюдение за пациентами с БА составило 3 года после проведенной антипаразитарной терапии. С целью выявления реинвазий и повторных инвазий всем пациентам проводилось многократное копроскопическое исследование на протяжении всего периода наблюдения. При обнаружении яиц гельминтов или цист лямблий повторяли антипаразитарную терапию. При изучении анамнеза особое внимание уделялось динамике основных клинических симптомов БА (степень тяжести, частота обострений, уровень контроля), изменению показателей внешнего дыхания и данных аллергологического обследования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием статистической программы Statistica 6.0. Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в связи с распределением показателей, отличным от нормального, использовали U-критерий Манна — Уитни. Распределение качественных переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Количественные признаки характеризовали с помощью расчета медианы и квартилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$). Качественные показатели были представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли (%) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Пороговое значение статистической значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная диагностика паразитозов показала: паразитарная инвазия была выявлена у 30 из 75 детей с БА, что составило 40%. Таким образом, обследуемые дети были разделены на 2 репрезентативные группы для дальнейшего обследования и наблюдения: 1-я группа — дети с БА без паразитарной инвазии (45 пациентов), 2-я группа — дети с БА и паразитозами (30 пациентов).

При изучении клинического течения БА установлено, что атопическая форма заболевания регистрировалась у всех исследуемых детей, независимо от наличия паразитоза.

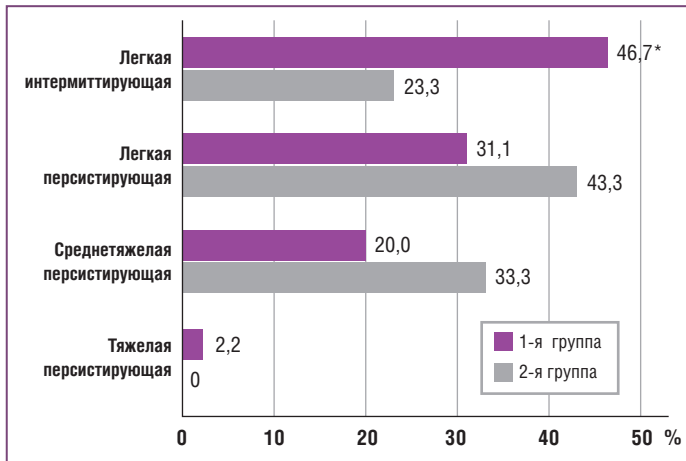


Рис. 1. Степень тяжести бронхиальной астмы у детей в группах сравнения (* – $p < 0,05$, χ^2 Пирсона).

1-я группа – дети с бронхиальной астмой без паразитарной инвазии ($n=45$);
2-я группа – дети с бронхиальной астмой и паразитарной инвазией ($n=30$)

По степени тяжести среди пациентов 1-й группы достоверно чаще отмечалась легкая интермиттирующая БА (46,7%, $p=0,041$, $\chi^2=4,188$), среди инвазированных больных — легкая и среднетяжелая персистирующая БА, хотя различия не были статистически значимы (рис. 1).

Обострения БА развивались у всех детей, независимо от наличия паразитоза. При этом редкие обострения (1–2 раза в год) значительно чаще отмечались у неинвазированных больных (40,0%, $p=0,013$). У детей с паразитарной инвазией, напротив, наблюдались частые обострения: 3–5 раз — 73,4% ($p=0,119$), более 5 раз в год — 13,3% ($p=0,164$) (табл. 1).

Объем базисной противовоспалительной терапии у детей с БА определялся в соответствии с положениями «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению бронхиальной астмы» [12]. В качестве средств базисной терапии использовались антагонисты лейкотриеновых рецепторов у 23,3 и 14,8% пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,333$, $\chi^2=0,937$). В топических глюкокортикостероидах нуждались 39,5% детей без инвазии и 40,7% больных паразитозами ($p=0,809$, $\chi^2=0,058$). Комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероид и бронхолитик длительного действия, использовали 37,2% пациентов 1-й группы и 44,4% — 2-й ($p=0,630$, $\chi^2=0,231$). Необходимость в использовании бронхолитиков в качестве средств неотложной помощи отмечалась у 42,2% неинвазированных детей с БА и у 70,0% пациентов с БА и паразитозами ($p=0,016$, $\chi^2=4,52$). В стационарном лечении с целью купирования приступов БА нуждались 26,7% детей 1-й группы и 40,7% детей 2-й группы ($p=0,225$, $\chi^2=1,471$). Аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ) получали 24,0% неинвазированных детей и 38,5% больных БА в сочетании с паразитозами ($p=0,152$, $\chi^2=2,048$).

При этом, несмотря на адекватный объем базисной противовоспалительной терапии, неконтролируемое течение заболевания отмечали у 28,6 и 66,7% ($p=0,0012$, $\chi^2=10,426$), частично контролируемое — у 57,1 и 33,3% ($p=0,038$, $\chi^2=4,309$) пациентов в 1-й и 2-й группах соответственно. Контролируемая БА была установлена у 14,3% детей 1-й группы и не установлена ни у одного ребенка во 2-й группе ($p=0,039$, $\chi^2=4,276$).

Таблица 1. Частота обострений бронхиальной астмы в год у детей без паразитарной инвазии (1-я группа) и с паразитарной инвазией (2-я группа)

Частота обострений в год	Группы				Значение p (χ^2)
	1-я ($n=45$)		2-я ($n=30$)		
	n	%	n	%	
1–2	18	40,0	4	13,3	0,013 (6,175)
3–5	25	55,6	22	73,4	0,119 (2,432)
Более 5	2	4,4	4	13,3	0,164 (1,932)
Итого	45	100	30	100	–

Примечание. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (χ^2 Пирсона).

Аллергический ринит (АР) сопутствовал БА одинаково часто у детей 1-й и 2-й групп (78,6 и 77,8%, $p=0,91$, $\chi^2=0,013$). Сочетание АР с симптомами конъюнктивита наблюдалось с одинаковой частотой у неинвазированных и инвазированных больных БА — 9 (20,0%) и 6 (20,0%) соответственно ($p=0,768$, $\chi^2=0,087$). Атопический дерматит регистрировался у 10 (33,3%) детей с паразитозами и лишь у 8 (17,8%) неинвазированных больных ($p=0,122$, $\chi^2=2,388$).

Повышение уровня общего IgE наблюдалось у 40 (88,9%) детей с БА и у 22 (73,3%) больных с сочетанной патологией ($p=0,076$, $\chi^2=2,051$). Гиперэозинофилия периферической крови регистрировалась в 68,8% случаев у пациентов с БА и паразитарной инвазией и лишь у 41,1% неинвазированных больных ($p=0,024$, $\chi^2=4,419$).

Результаты кожного аллергического тестирования показали, что у всех детей с БА, независимо от наличия паразитарной инвазии, ведущую роль играли бытовые аллергены (рис. 2).

В группе неинвазированных больных с БА, равно как и у детей с паразитозами, наиболее часто отмечалась бытовая аллергия — 76,7 и 90,9% ($p=0,180$), несколько реже — эпидермальная (70,8 и 83,3%, $p=0,347$), пыльцевая (68,2 и 71,4%, $p=0,837$), пищевая (50,0 и 62,5%, $p=0,436$); грибковая (50,0 и 60,0% соответственно, $p=0,639$).

Среди ведущих бытовых аллергенов были зарегистрированы в 1-й группе клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* (82,8%), домашняя пыль (76,7%) и клещи *Dermatophagoides*

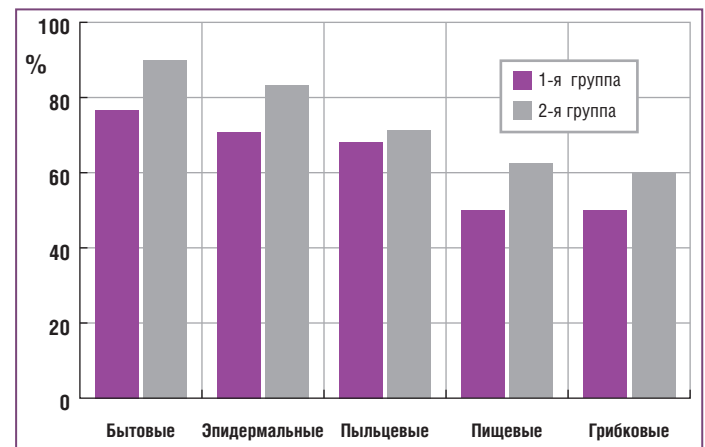


Рис. 2. Результаты кожного аллергологического тестирования у детей с бронхиальной астмой.

1-я группа — дети с бронхиальной астмой без паразитарной инвазии ($n=45$); 2-я группа — дети с бронхиальной астмой и паразитарной инвазией ($n=30$). По оси абсцисс перечислены аллергены

farina (75,9%); во 2-й группе исследуемых — домашняя пыль и клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* (по 95,5%), *Tyrophagus putrescentiae* (90,6%). При этом у детей с сочетанным течением БА и паразитозов достоверно чаще определялась аллергия: к домашней пыли ($p=0,007$); аллергенам шерсти собаки ($p=0,008$) и морской свинки ($p=0,001$); кукурузной муке ($p=0,027$), рыбе (хек), ($p=0,034$), грецкому ореху ($p=0,034$), ананасу ($p=0,018$), грейпфруту ($p=0,01$) и землянике ($p=0,018$); грибкам *Aspergillus fumigatus* ($p=0,036$) и *Candida albicans* ($p=0,024$). У пациентов 1-й группы, напротив, значимо чаще отмечались положительные результаты кожного тестирования к следующим пылевым аллергенам: одуванчику ($p=0,012$), полыни ($p=0,042$), тимофеевке ($p=0,022$).

По результатам определения аллергенспецифических IgE у неинвазированных детей с БА наиболее часто определялась бытовая сенсibilизация (72,2%), реже — пищевая (69,2%), пыльцевая и эпидермальная (по 55,6%); в группе больных с БА и паразитозами — сенсibilизация к бытовым, пищевым, эпидермальным и грибковым аллергенам, хотя различия не достигли статистической значимости. Средний уровень аллергенспецифического IgE значимо отличался у исследуемых детей только на аллерген трески и был достоверно выше у пациентов 1-й группы (5,5 [4,0; 9,0], $p=0,024$).

Функция внешнего дыхания была исследована у 21 пациента с БА методом спирометрии. Анализ результатов спирометрического исследования показал нарушение бронхиальной проходимости у 27,3% детей в 1-й группе и у 60,0% — во 2-й ($p=0,004$, $\chi^2=8,333$). Нарушение функции внешнего дыхания сопровождалось снижением основных показателей — форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного вдоха за 1 с более чем на 20% от должного значения.

Также нами был проведен цитологический анализ бронхиального секрета у обследованных детей с БА, неинвазированных и инвазированных паразитами. Полученные данные показали, что более высокий средний уровень лимфоцитов (9 [6; 18], $p=0,721$), макрофагов (5 [3; 6], $p=0,580$) и эозинофилов (2 [0; 8], $p=0,181$) бронхиального секрета был отмечен у детей в 1-й группе по сравнению с пациентами 2-й группы. Средний уровень нейтрофилов, напротив, был выше у пациентов 2-й группы (47 [26; 54], $p=0,202$), хотя различия не были статистически значимы.

Всем детям с выявленной паразитарной инвазией проводилась эрадикационная антипаразитарная терапия. Динамика клинических симптомов БА и результатов повторного аллергологического обследования у исследуемых детей оценивалась в конце периода наблюдения.

Определение степени тяжести БА после противопаразитарной терапии показало (табл. 2), что в группе ранее

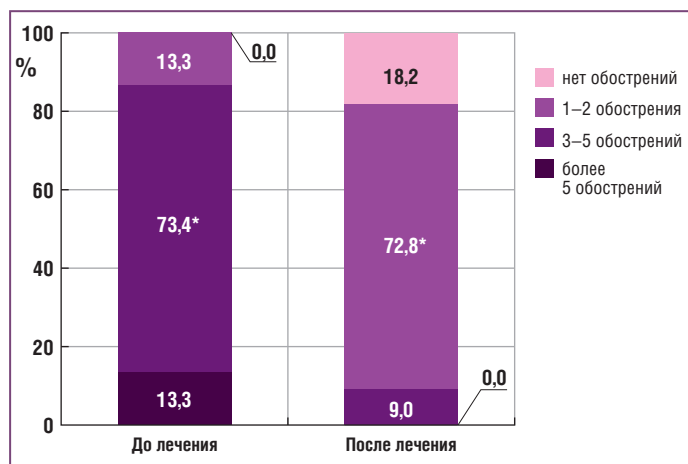


Рис. 3. Частота обострений бронхиальной астмы в год у детей с бронхиальной астмой и паразитозом до и после противопаразитарной терапии. * $p<0,01$

инвазированных пациентов наблюдалось увеличение количества детей с легкой степенью тяжести ($p=0,0001$), число пациентов со средней персистирующей степенью тяжести, напротив, уменьшилось с 33,3 до 6,7% ($p=0,0098$).

После противопаразитарной терапии число обострений БА в год значительно уменьшилось у всех детей. Так, у большинства детей (72,8%) наблюдались редкие обострения (1–2 в год). От 3 до 5 обострений в год отмечалось лишь у 9,0% пациентов с БА, что значимо отличалось от аналогичных данных, полученных на начальном этапе исследования. Стойкая длительная ремиссия (более 1 года) регистрировалась у 18,2% детей (рис. 3).

На начальном этапе наблюдения среди детей с БА в качестве средств базисной противоаллергической терапии использовались антагонисты лейкотриеновых рецепторов лишь у 14,8% пациентов, после противопаразитарной терапии — у 24,0% ($p=0,317$, $\chi^2=1,002$). В ингаляционных глюкокортикостероидах нуждались 40,7% больных БА и паразитозами, после противопаразитарного лечения — 44,0% ($p=0,793$, $\chi^2=0,068$). При этом уменьшилось число детей, использующих комбинированные препараты, содержащие глюкокортикостероид и бронхолитик длительного действия, с 44,4 до 24,0% ($p=0,100$, $\chi^2=2,7$). Необходимость применения короткодействующих бронхолитиков в качестве средств неотложной помощи наблюдалось у 11 детей (36,7%), до лечения — у 21 пациента (70,0%), $p=0,0072$, $\chi^2=10,248$. Лечение в условиях стационара с целью купирования приступов БА не проводилось ни у одного пациента среди ранее инвазированных больных, что свидетельствовало об отсутствии тяжелых обострений.

Количество детей с высоким уровнем эозинофилов бронхиального секрета во 2-й группе было меньше, чем в 1-й группе, и не отличалось от таковых на конечном этапе наблюдения (22,2 и 20,0% соответственно; $p=0,372$, $\chi^2=0,108$). Однако наблюдалось уменьшение среднего уровня эозинофилов крови и общего IgE у детей с БА после антипаразитарной терапии (табл. 3).

Кожное аллергологическое тестирование, проведенное в конце наблюдения у пациентов 2-й группы, показало увеличение значимости бытовых ($p>0,05$) и пыльцевых ($p>0,05$) аллергенов. При этом частота положительных результатов кожных аллергопроб уменьшилась на эпидермальные ($p>0,05$) и грибковые аллергены ($p>0,05$), с достоверностью различий — на пищевые аллергены ($p<0,05$) (рис. 4).

Таблица 2. Степень тяжести бронхиальной астмы у детей с сочетанием бронхиальной астмы и паразитоза до и после противопаразитарной терапии

Степень тяжести бронхиальной астмы	До		После		Значение p (χ^2)
	n	%	n	%	
Легкая интермиттирующая	7	23,3	22	73,3	0,0001 (15,017)
Легкая персистирующая	13	43,3	6	20,0	0,052 (3,774)
Персистирующая средней тяжести	10	33,3	2	6,7	0,0098 (6,667)

Примечание. Различия между группами статистически значимы при $p<0,05$ (χ^2 Пирсона).

Таблица 3. Средний уровень эозинофилов крови, эозинофилов бронхиального секрета и общего IgE у детей с бронхиальной астмой и паразитозом до и после противопаразитарной терапии (n=30)

Средний уровень, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	До	После	p
Эозинофилы крови, %	6,0 [3,75; 12,0]	2,0 [1,0; 4,0]	0,00001
Эозинофилы бронхиального секрета, %	0 [0; 3]	0,5 [0; 9,25]	0,893
Общий IgE, КЕ/л	225,0 [99,5; 560,9]	76,4 [54,2; 565,0]	0,647

Примечание. Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (U-критерий Манна — Уитни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, инвазия паразитами у детей с БА является частым коморбидным состоянием и способствует более тяжелому персистирующему течению БА, снижению показателей внешнего дыхания, повышению уровня эозинофилов крови и общего IgE, кожной реактивности к распространенным аллергенам по результатам кожного аллергологического тестирования. Противопаразитарная терапия приводит к достоверному уменьшению частоты обострений и степени тяжести БА, улучшению контроля над заболеванием, снижению уровня эозинофилов крови, повышает объективность аллергологической диагностики. Полученные данные целесообразно учитывать специалистам в своей практической работе, особенно в случае недостаточной эффективности проводимой базисной терапии у детей с БА.

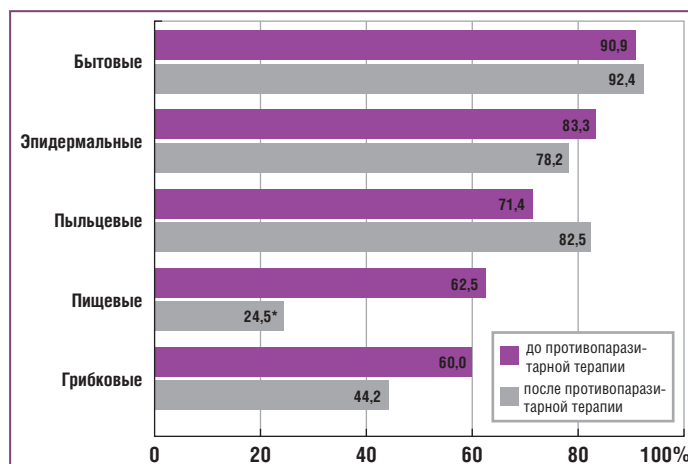


Рис. 4. Спектр аллергии у детей с бронхиальной астмой и паразитозами по результатам кожного тестирования.

* $p < 0,05$. По оси ординат перечислены аллергены

Литература

1. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(3):76–92. [Geppe N.A. The urgency of the problem of bronchial asthma in children. Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. 2012;9(3):76–92 (in Russ.).]
2. GINA (глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2017 г.). Российское респираторное общество. 2017:160. [GINA (global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma, 2017 revision). Russian respiratory society. 2017:160 (in Russ.).]
3. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей. РМЖ. 2007;7:582 [Zaitseva O.V. Bronchial asthma in children. RMJ. 2007;7:582 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

13/11/19

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Организаторы:

Центр аллергологии и иммунологии ГKB №52 Департамента здравоохранения Москвы
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» МЗ РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Научные руководители:

Л.А. Горячкина Д.С. Фомина Е.Ю. Борзова
М.А. Лысенко А.Н. Пампура

09.00 — 18.00 Москва, Пречистенка, 16
Центральный дом ученых РАН

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер, 7
М. «Цветной бульвар»

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84
www.medQ.ru
info@medQ.ru

Ультразвуковая оценка динамики состояния органов иммунной системы у детей с гипертрофией небных миндалин при консервативной терапии с применением препарата комплексного действия азоксимера бромида

Д.м.н. О.В. Возгомент^{1,2}, профессор А.Г. Надточий¹, профессор Е.П. Карпова², Я.С. Авальян², Д.м.н. А.И. Аминова³, Д.м.н. А.А. Акатова⁴

¹ ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴ ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обосновать необходимость ультразвуковой оценки состояния периферических органов иммунной системы для определения тактики лечения и контроля эффективности консервативной иммуномодулирующей терапии у детей с гипертрофией небных миндалин (ГНМ) с применением азоксимера бромида.

Материал и методы: проведено клиническое, ультразвуковое и иммунологическое обследование 77 детей в возрасте 3–7 лет с ГНМ в сочетании с системной гиперплазией лимфоидной ткани (ГЛТ) (основная группа) и 90 здоровых детей того же возраста (контрольная группа). Сравнивались состояние периферических органов иммунной системы и показатели иммунограммы двух групп пациентов, а также прослежена динамика ультразвуковых показателей в основной группе при консервативной терапии на основе внутримышечного введения азоксимера бромида.

Результаты исследования: выявлены достоверные межгрупповые различия ультразвуковых параметров, указывающих на системную ГЛТ (максимальной линейной скорости кровотока в артерии югуло-дигастрального лимфатического узла ($14,5 \pm 1,8$ см/с в основной группе и $11,7 \pm 1,6$ см/с в контрольной группе), коэффициента массы селезенки (4,55 и 3,9 соответственно), гиперплазии лимфоидных фолликулов селезенки) и лабораторных параметров (интерлейкинов, цитотоксических лимфоцитов и В-клеток (CD19+ лимфоциты), малонового диальдегида, антиоксидантной активности плазмы крови).

После проведения персонализированной консервативной терапии азоксимера бромидом у 60% детей установлено уменьшение размеров небных миндалин, уменьшение среднегруппового значения коэффициента массы селезенки и степени реактивной гиперплазии лимфоидных фолликулов селезенки.

Заключение: ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы позволяет различить местную и системную ГЛТ у детей с ГНМ и может быть методом определения исходного состояния лимфоидных органов и методом контроля эффективности консервативного лечения.

При комплексной консервативной терапии на основе внутримышечного введения азоксимера бромида происходит уменьшение коэффициента массы селезенки и степени гиперплазии лимфоидных фолликулов селезенки, что свидетельствует об общем снижении выраженности ГЛТ у детей с ГНМ.

Ключевые слова: гипертрофия небных миндалин, системная гиперплазия лимфоидной ткани, органы периферической иммунной системы, ультразвуковое исследование селезенки, коэффициент массы селезенки, азоксимера бромид, Полиоксидоний.

Для цитирования: Возгомент О.В., Надточий А.Г., Карпова Е.П. и др. Ультразвуковая оценка динамики состояния органов иммунной системы у детей с гипертрофией небных миндалин при консервативной терапии с применением препарата комплексного действия азоксимера бромида. РМЖ. 2019;3:27–31.

ABSTRACT

Ultrasound of peripheral immune system in children with palatine tonsil hypertrophy who receive treatment with azoximer bromide
O.V. Vozgoment^{1,2}, A.G. Nadtochiy¹, E.P. Karpova², Ya.S. Aval'yan², A.I. Aminova³, A.A. Akatova⁴

¹Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

³Sechenov University, Moscow

⁴Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm

Aim: to demonstrate the importance of ultrasound examination of the peripheral immune system for treatment decision and monitoring of immunomodulatory therapy efficacy in children with palatine tonsil hypertrophy when using azoximer bromide.

Patients and Methods: 77 children aged 3–7 years with palatine tonsil hypertrophy and systemic lymphoid hyperplasia (study group) and 90 healthy children of the same age (control group) underwent clinical, ultrasound, and immunological examinations. Peripheral immune system status, immunological parameters, and changes in sonographic signs after intramuscular azoximer bromide were compared.

Results: significant differences in sonographic signs which demonstrate systemic lymphoid hyperplasia, i.e., maximum linear blood flow velocity in jugulodigastric lymph node artery (14.5 ± 1.8 cm/sec and 11.7 ± 1.6 cm/sec, respectively), splenic mass index (4.55 and 3.9, respectively), and splenic lymph follicle hyperplasia as well as in laboratory parameters (i.e., interleukins, cytotoxic lymphocytes, B cells, malondialdehyde, and plasma total antioxidant capacity) were revealed between the groups. After personalized treatment with azoximer bromide, decrease in palatine tonsil sizes, mean group splenic mass index, and reactive lymph follicle hyperplasia was reported in 60% of children.

Conclusions: ultrasound of peripheral immune system distinguishes between local and systemic lymphoid hyperplasia in children with palatine tonsil hypertrophy, determines baseline status of lymphoid organs, and monitors treatment efficacy.

Complex treatment using intramuscular injections of azoximer bromide reduces splenic mass index and splenic lymph follicle hyperplasia. This demonstrates total improvement of lymphoid hyperplasia in children with palatine tonsil hypertrophy.

Keywords: palatine tonsil hypertrophy, systemic lymphoid hyperplasia, peripheral immune system, spleen ultrasound, splenic mass index, azoximer bromide, Polyoxidonium.

For citation: Vozgoment O.V., Nadtochiy A.G., Karpova E.P. et al. Ultrasound of peripheral immune system in children with palatine tonsil hypertrophy who receive treatment with azoximer bromide. RMJ. 2019;3:27–31.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия органов лимфоидного глоточного кольца Пирогова — Вальдейера (преимущественно носоглоточной и небных миндалин) имеет высокую распространенность у детей и наиболее часто встречается в возрасте 4–7 лет [1–3]. Именно на этот возраст приходится 4-й критический период формирования иммунной системы и имеется наиболее значительное развитие лимфоидных фолликулов в органах периферической иммунной системы.

Гиперплазия небных миндалин (ГНМ) может быть обусловлена местной антигенной стимуляцией и системной гиперплазией лимфоидной ткани (ГЛТ) в периферических органах иммунной системы (небных миндалинах, аденоидах, лимфатических узлах, селезенке, мукозоассоциированной лимфоидной ткани).

Системная ГЛТ характерна для иммунокомпрометированных детей и наблюдается при вторичной иммунной недостаточности, острых и хронических вирусных и бактериальных инфекциях. В тяжелых случаях системная ГЛТ сопровождается нарушением нейроиммуноэндокринной регуляции, что может привести к развитию фатальных осложнений у детей с банальной инфекцией. Это состояние, хорошо известное патоморфологам, характеризуется выраженной реакцией лимфоидных фолликулов во всех органах и тканях периферической иммунной системы, дистрофией телец Гассала в тимусе и гипоплазией коры надпочечников [4].

Традиционно основным методом лечения детей с ГНМ является хирургическое вмешательство с резекцией части миндалин (тонзиллотомия), которая, однако, не всегда эффективна [5]. По мнению ряда исследователей [6], проведение тонзиллотомии в возрасте до 8 лет приводит не только к нарушению механизмов местной иммунной защиты, но и к снижению общего иммунитета. Данный вид оперативного вмешательства оказывает мощное иммуносупрессивное воздействие на организм ребенка и может повлечь за собой не ожидаемое снижение частоты, а, напротив, повышение частоты острых респираторных заболеваний и стать пусковым механизмом развития хронического воспаления верхних дыхательных путей и иммунодефицитного состояния [7].

Высокий процент рецидивов ГНМ после тонзиллотомии связан с тем, что сама ГНМ является проявлением реактивной системной ГЛТ, а удаление части органа периферической иммунной системы провоцирует дальнейшее компенсаторное увеличение доли лимфоидной ткани в пе-

риферических лимфоидных органах и, соответственно, их увеличение. Это состояние хорошо известно педиатрам как лимфатико-гипопластический диатез, который встречается у 10% детей младшего возраста (в популяции) и до 30% детей с вторичной иммунной недостаточностью и хроническими вирусными и бактериальными инфекциями [4].

Все это делает актуальным поиск новых подходов к диагностике, дифференцированному выбору тактики лечения детей с ГНМ и оптимизации консервативной терапии.

Изучение состояния иммунной системы пациента строится на анализе клинических и лабораторных данных, а также оценке состояния периферических органов иммунной системы.

Лабораторная диагностика позволяет изучить широкий спектр иммунологических параметров. Следует, однако, отметить, что показатели иммунограммы характеризуют состояние иммунитета лишь в определенный короткий период времени, что связано с короткой продолжительностью активности клеток и медиаторов, участвующих в иммунном ответе: например, для лимфоцитов этот показатель составляет лишь 3–7 дней, для цитокинов — всего несколько минут. Кроме того, показатели иммунограммы зависят от возраста и пола пациента, физиологического гормонального цикла, биологических ритмов организма, физической нагрузки, привычных интоксикаций, техногенной нагрузки, факторов острого или хронического стресса, эпидемиологической обстановки и т. д.

На все это накладывается значительный разброс нормативных значений показателей иммунограммы в популяции клинически здоровых людей: по абсолютному количеству лейкоцитов — в 3,3 раза, по В-лимфоцитам — в 10 раз, Ig A — в 9 раз, Ig M — в 10 раз, Ig G — в 4 раза.

Важные данные о состоянии органов и тканей иммунной системы пациента предоставляют современные методы визуализации. Так, мультиспиральная и конусно-лучевая компьютерная томография, магнитно-резонансная томография позволяют получить важную диагностическую информацию о состоянии верхних дыхательных путей — рото- и носоглотки, придаточных пазух носа. Наиболее полное представление о состоянии периферических органов иммунной системы (небных миндалин, лимфатических узлов, селезенки) у детей, определяющее дифференцированный подход к ведению детей с ГНМ, позволяет получить ультразвуковое исследование (УЗИ) [8, 9].

Следует отметить, что именно комплексная ультразвуковая оценка состояния органов периферической иммун-

ной системы позволяет дать ответ на основной вопрос, интересующий педиатров, ЛОР-врачей и иммунологов, от понимания которого зависит определение тактики лечения (хирургическое лечение или консервативная терапия) и объем консервативной терапии конкретного пациента: ГНМ обусловлена местными или системными иммунными проблемами?

Приходится, однако, констатировать, что широкого распространения УЗИ органов периферической иммунной системы еще не получило и алгоритм обследования детей с ГНМ остается дискуссионным и нуждается во внедрении высокоинформативных и простых в исполнении диагностических методов.

Цель исследования: обосновать необходимость ультразвуковой оценки состояния периферических органов иммунной системы для определения тактики лечения и контроля эффективности консервативной иммуномодулирующей терапии у детей с ГНМ с применением азоксимера бромид.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое проспективное когортное двухцентровое исследование проведено на базе ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и ФГБУ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России. В исследование включены 167 детей (79 мальчиков, 88 девочек) в возрасте от 3 до 7 лет, которые были разделены на 2 группы: основную группу (77 детей — 36 мальчиков, 41 девочка) и контрольную группу (90 детей — 43 мальчика, 47 девочек).

Включение в исследование детей указанного возраста обусловлено наибольшей распространенностью ГНМ в данной возрастной категории. Критериями включения детей в основную группу являлись: наличие ГНМ, установленной врачом-оториноларингологом, и признаков системной ГЛТ, выявленных при УЗИ. Ультразвуковые признаки системной ГЛТ: увеличение коэффициента массы селезенки более 4 с признаками реакции фолликулов; реактивная гиперплазия шейных и брыжеечных лимфатических узлов — регионарных зон с наибольшей антигенной стимуляцией.

Контрольную группу составили дети с отсутствием острых инфекционных заболеваний и обострения хронических заболеваний носоглотки, дыхательных путей, острых желудочно-кишечных инфекций в течение предыдущих 3 мес., без ГНМ.

С учетом необходимости изучения состояния селезенки у детей для выявления системной ГЛТ критериями исключения для обеих групп являлись: заболевания органов сердечно-сосудистой системы и печени, вызывающие изменения портальной гемодинамики; заболевания крови; лимфопролиферативные и наследственные болезни; онкологические заболевания.

Всем детям выполнен анализ показателей общей иммунограммы с CD-типированием клеток (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+56+, CD25+, CD95+, CD127-), иммуноферментный анализ крови с оценкой цитокинового профиля (интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-1β, интерферон-гамма (ИФН-γ), инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов) и гормоноподобных веществ (лейкотриены), а также биохимический анализ крови. Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей у детей основной и контрольной групп.

Определение маркеров клеточной регуляции (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17, фактор некроза опухоли α

(ФНО-α), ИФН-γ) и лейкотриенов C4/D4/E4 выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия), Neogen Corporation (США) на анализаторе Elx808IU (США).

Определение субпопуляций лимфоцитов выполнено методом иммунофлюоресценции на проточном цитофлуориметре FACSCalibur фирмы Becton Dickinson (США) с использованием универсальной программы CellQuestPro.

УЗИ выполнено на сканерах APLIO XG SSA-790A и VIAMO (Япония) широкополосными мультимодальными датчиками (конвексным 3–6 МГц и линейным 10–14 МГц) и на сканере MyLabTwice (Италия) широкополосными мультимодальными датчиками (конвексным 3–8 МГц и линейными 5–13 МГц и 10–22 МГц). Проводилось исследование шейных и мезентериальных лимфатических узлов по стандартной методике с оценкой кровотока в режиме цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии и исследование селезенки с оценкой эхоструктуры и определением коэффициента массы селезенки по формуле:

$$КМС = \frac{0,34 \times l^2 \times h}{M},$$

где КМС — коэффициент массы селезенки, l — длина селезенки (мм), h — толщина селезенки (мм), M — масса тела ребенка (г). Ультразвуковое исследование было выполнено детям контрольной группы однократно, а детям основной группы дважды: в процессе отбора в основную группу (до лечения) и через 5–6 мес. после лечения для контроля реакции периферических органов иммунной системы на проводимое консервативное лечение.

После определения ультразвуковых признаков системной ГЛТ дети основной группы были проконсультированы врачом-иммунологом с назначением последующего курса персонализированной терапии. Базовым препаратом в лечении пациентов с системной ГЛТ и сопутствующей ГНМ являлся азоксимера бромид (Полиоксидоний®). Всем детям назначался лиофилизат для инъекций в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно по схеме (3 дня подряд, далее через день, общим курсом 10 инъекций). Применение инъекционной формы введения препарата было обусловлено системным изменением лимфоидных органов. При наличии сопутствующей бактериальной инфекции проводилась антибактериальная терапия; при наличии аллергопатологии назначался курс антигистаминных или антилейкотриеновых препаратов; при нарушении кишечного биоценоза — пробиотические препараты.

Полиоксидоний® (азоксимера бромид) является N-оксидированным производным полиэтиленпиперазина и по своему химическому строению близок к веществам природного происхождения. Многочисленные публикации в отечественной и зарубежной литературе демонстрируют высокую эффективность Полиоксидония при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях, в т. ч. ЛОР-органов, у детей, его выраженный профилактический эффект у часто и длительно болеющих лиц [10, 11], а также его безопасность, что особенно актуально для применения в педиатрической практике.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.1. Количественные признаки, подчиняющиеся законам нормального распределения, представлены в виде M (среднее значение) и m (ошибка среднего значения, стандартное отклонение), вычисляли t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

УЗИ позволило выявить достоверные межгрупповые различия ($p \leq 0,05$) по ряду количественных и качественных ультразвуковых параметров, указывающих на системную ГЛТ в периферических органах иммунной системы.

Наблюдались достоверные различия в максимальной линейной скорости кровотока (ЛСК) в артерии югуло-дигастрального лимфатического узла (наиболее крупный лимфатический узел шеи) (рис. 1): среднее значение ЛСК в основной группе составило $14,5 \pm 1,8$ см/с, в контрольной — $11,7 \pm 1,6$ см/с.

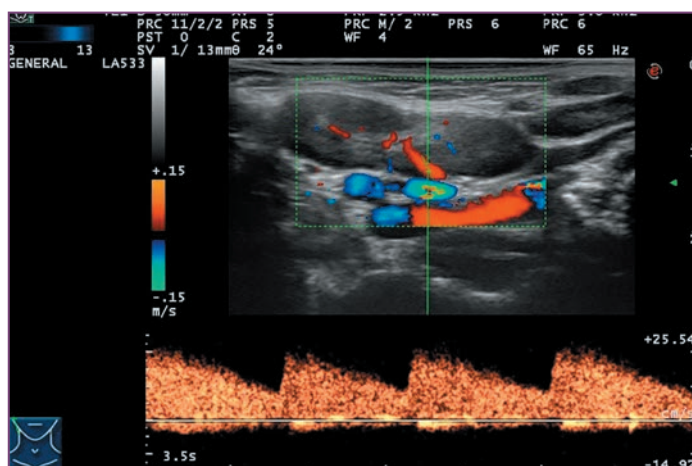


Рис. 1. Активизация кровотока в воротной артерии югуло-дигастрального лимфатического узла



Рис. 2. Сравнительный анализ среднего значения коэффициента массы селезенки (КМС) у детей основной и контрольной групп

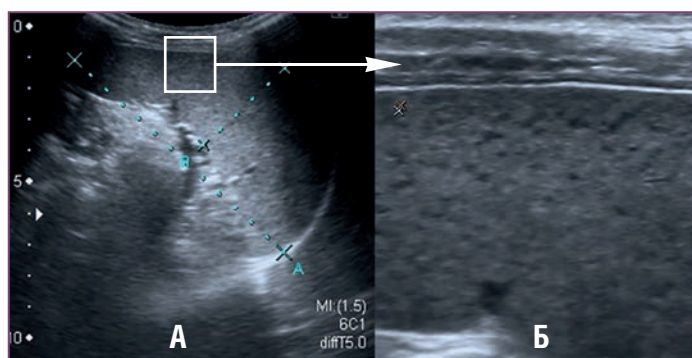


Рис. 3. Выраженное увеличение селезенки: КМС=5,5 (А), реакция лимфоидных фолликулов селезенки (Б) (КМС — коэффициент массы селезенки)

В основной группе было достоверно ($p \leq 0,05$) увеличено среднее значение коэффициента массы селезенки (4,55) в сравнении с группой здоровых детей (КМС=3,9) (рис. 2). При сканировании высокочастотным датчиком у 92,2% детей основной группы (71 человек) отмечалась реакция гиперплазия фолликулов селезенки разной степени выраженности (рис. 3).

Сравнительный анализ показал достоверные различия ряда иммунологических, иммуноферментных и биохимических параметров у детей исследуемых групп (табл. 1).

У детей основной группы отмечаются значимые отклонения уровня интерлейкинов, играющих важную роль в координации защитных механизмов. Они являются регуляторами и медиаторами иммунной системы. Достоверные различия в абсолютном и относительном содержании цитотоксических лимфоцитов и В-клеток (CD19+ лимфоциты), участвующих в гуморальном ответе, а также цитокинов, являющихся связующим звеном между врожденным и специфическим иммунным ответом, свидетельствуют о дисфункции иммунной системы. Тенденция к повышению малонового диальдегида в плазме крови характеризует активность свободнорадикального окисления и усиление процессов перекисного окисления липидов у детей основной группы, а тенденция к снижению антиоксидантной активности плазмы свидетельствует о нарушении стабильности цитомембран и усилении процессов липопероксидации в организме.

После проведения персонализированной терапии, в основе которой была схема внутримышечного введения лиофилизата Полиоксидония, дети основной группы были осмотрены врачом-оториноларингологом. У 60% детей (46 человек) было установлено уменьшение размеров небных миндалин, снижение степени гипертрофии. При УЗИ достоверно ($p \leq 0,05$) уменьшилось среднее значение коэффициента массы селезенки (рис. 4) (через 6 мес. после лечения), сканирование селезенки высокочастотным датчиком показало уменьшение реакции лимфоидных фолликулов в паренхиме органа.

Селезенка является самым крупным органом периферической иммунной системы, поэтому отражает состояние

Таблица 1. Сравнительный анализ иммунологических и биохимических показателей крови у детей основной и контрольной групп

Параметр	Основная группа, М±m	Контрольная группа, М±m	p
CD4+/CD8+ лимфоциты, абс. $10^9/л$	$1,9 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,3$	$\leq 0,05$
CD3+CD8+ лимфоциты, отн. %	$25,8 \pm 0,6$	$22,6 \pm 0,4$	$\leq 0,05$
CD19+ лимфоциты, отн. %	$11,2 \pm 0,4$	$14,0 \pm 0,3$	$\leq 0,05$
CD19+ лимфоциты, абс. $10^9/л$	$0,41 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,02$	$\leq 0,05$
Интерлейкин-17, пг/мл	$0,76 \pm 0,21$	$0,42 \pm 0,11$	$\leq 0,05$
Интерлейкин-6, пг/мл	$4,0 \pm 3,3$	$15,3 \pm 8,1$	$\leq 0,05$
Антиоксидантная активность плазмы, %	$34,2 \pm 1,1$	$36,4 \pm 0,8$	$\leq 0,05$
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см ³	$3,05 \pm 0,22$	$2,71 \pm 0,2$	$\leq 0,05$

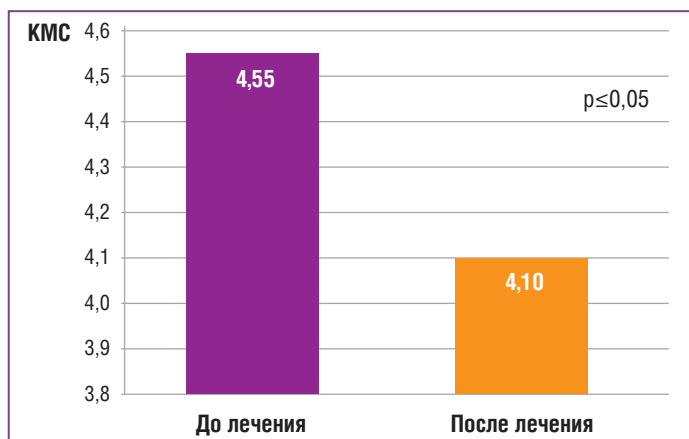


Рис. 4. Сравнительный анализ значений коэффициента массы селезенки (КМС) у детей основной группы до лечения и через 6 мес. после курса терапии препаратом Полиоксидоний®

всей лимфоидной ткани в организме, а изменение ее размера и состояния фолликулов на фоне лечения свидетельствует о положительной динамике и эффективности проводимой терапии.

Высокая эффективность терапии препаратом Полиоксидоний® у детей основной группы, в которой было выявлено усиление свободнорадикального окисления и нарушение стабильности клеточных мембран, вероятно, обусловлена мембраностабилизирующим, антиоксидантным и детоксицирующим эффектами препарата. Выраженное иммуномодулирующее действие препарата Полиоксидоний® у детей с системной ГЛТ способствует повышению функциональной активности цитокинов, активации клеточного и гуморального иммунитета, что приводит к снижению реактивной лимфоидной гиперплазии в периферических органах иммунной системы и уменьшению значения коэффициента массы селезенки — маркера состояния лимфоидной ткани, что клинически проявляется снижением частоты острых заболеваний и обострений хронических заболеваний [8].

Заключение

Проведенное исследование показало, что комплексная ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы позволяет различить местную и системную ГЛТ у детей с ГНМ и может быть использована как метод определения исходного состояния лимфоидных органов и метод контроля эффективности консервативного лечения.

Анализ полученных результатов применения комплексной консервативной терапии с Полиоксидонием в качестве базового препарата показал достоверное уменьшение коэффициента массы селезенки, что связано с уменьшением степени гиперплазии лимфоидных фолликулов селезенки и свидетельствует об общем снижении выраженности ГЛТ у детей с ГНМ. Данный эффект, вероятнее всего,

связан с иммуномодулирующим, детоксицирующим, противовоспалительным и антиоксидантным действием Полиоксидония. Полученные данные согласуются с результатами исследования В.П. Вавиловой [10], в котором показано, что применение Полиоксидония приводит к снижению степени ГМН у детей, а также подтверждаются многочисленными клиническими исследованиями.

Таким образом, дети с ГНМ и системной ГЛТ нуждаются в консервативной терапии с применением Полиоксидония в качестве базового препарата. Ультразвуковое исследование может быть использовано не только как метод определения исходного состояния лимфоидных органов, но и как метод контроля эффективности консервативного лечения.

Литература

1. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Карпов В.А. Аденоиды. Консервативное и хирургическое лечение. М.: Полиграфист и издатель; 2010. [Kozlov V.S., Shilenkova V.V., Karpov V.A. Adenoids. Conservative and surgical treatment. M.: Polygraphist and Publisher; 2010 (in Russ.).]
2. Богомильский М.Р. Оториноларингология детского возраста в России: современное состояние и перспективы развития. Вестник Рос. гос. мед. ун-та. 2011;3:8–13. [Bogomil'skiy M.R. Children's otorhinolaryngology in Russia: current state and development prospects. Bulletin of the Russian State Medical University. 2011;3:8–13 (in Russ.).]
3. Гарашенко Т.И., Гарашенко М.В. Аденоиды у детей и пути профилактики гиперплазии глоточной миндалины. Детская оториноларингология. 2014;1:52–55. [Garashchenko T.I., Garashchenko M.V. Adenoids in children and ways to prevent pharyngeal tonsil hyperplasia. Children's otorhinolaryngology. 2014;1:52–55 (in Russ.).]
4. Возгомент О.В., Возгомент О.В. О роли лимфатико-гипопластического диатеза в фатальном развитии патологических процессов у детей и критериях его диагностики. Трудный пациент. 2014;12(5):26–30. [Vozgoment O.V., Vozgoment O.V. On the role of lymphatic-hypoplastic diathesis in the fatal development of pathological processes in children and the criteria for its diagnosis. Difficult patient. 2014;12(5):26–30 (in Russ.).]
5. Jeyakumar A., Fettman N., Armbrecht E.S., Mitchell R. A systematic review of adenotonsillectomy as a risk factor for childhood obesity. Otolaryngology. Head and Neck Surgery. 2011;144(2):154–158.
6. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Верес В.Н., Рильская О.Г. Иммунореабилитация после тонзиллэктомии. ЖВНХ. 2001;5:73. [Zabolotny D.I., Melnikov O.F., Veres V.N., Rilskaia O.G. Immunorehabilitation after tonsillectomy. ZHVNKH. 2001;5:73. (in Russ.).]
7. Быков И.М., Песчаный В.Г., Есауленко Е.Е., Самойлик Н.И. Гипертрофия небных миндалин: особенности иммунологии и терапии. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:50. [Bykov I.M., Peschanyy V.G., Esaulenko E.E., Samoylik N.I. Hypertrophy of the tonsils: features of immunology and therapy. Modern problems of science and education. 2015;3:50 (in Russ.).]
8. Возгомент О.В. Ультразвуковая оценка состояния периферических органов иммунной системы у детей в условиях различного техногенного воздействия: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2015. [Vozgoment O.V. Ultrasound assessment of the peripheral organs of the immune system in children under various technogenic effects: thesis. M.; 2015 (in Russ.).]
9. Возгомент О.В., Акатова А.А., Надточий А.Г., Аминова А.И. Возможности ультразвукового исследования селезенки в оценке состояния иммунной системы у иммунокомпрометированных детей дошкольного возраста. Рос. иммунологический журнал. 2017;11(4):694–696. [Vozgoment O.V., Akatova A.A., Nadtochiy A.G., Aminova A.I. The possibilities of ultrasound examination of the spleen in assessing the state of the immune system in immunocompromised preschool children. Russian immunological journal. 2017;11(4):694–696 (in Russ.).]
10. Вавилова В.П., Чернюк О.С., Караульнова Т.А. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоидного кольца. Лечащий врач. 2011;6:1–4. [Vavilova V.P., Chernyuk O.S., Karaulnova T.A. New ways of influencing local protection factors in children with lymphopharyngeal ring pathology. Attending doctor. 2011;6:1–4 (in Russ.).]
11. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония. Иммунология. 2005;4:214–217. [Mikhaylenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Sizyakova R.I. Prevention of influenza and acute respiratory infections using sublingual polyoxidonium. Immunology. 2005;4:214–217 (in Russ.).]

Оптимизация концентрации аллергенов для использования в тесте активации базофилов

К.Б.н. Н.В. Бычкова^{1,2}, к.м.н. А.Е. Учеваткина³, к.м.н. Я.И. Козлова³, к.м.н. Е.В. Фролова³, профессор Г.А. Новик⁴, профессор Н.М. Калинина^{1,2}

¹ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Для успешного выявления сенсибилизации к различным аллергенам (пищевым, лекарственным, ингаляционным) недавно предложены функциональные клеточные тесты. Тест активации базофилов рассматривается как провокационный тест *in vitro*, он показал высокую чувствительность и специфичность для большого спектра аллергенов.

Цель исследования: изучить влияние различных концентраций аллергенов на активацию базофилов *in vitro* у различных категорий пациентов.

Материал и методы: обследованы 5 пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, 9 больных атопической бронхиальной астмой без микогенной сенсибилизации, 11 пациентов с атопическим дерматитом (6 с сенсибилизацией к аллергену пшеничной муки и 5 без таковой). Лабораторное обследование включало определение уровня специфических IgE и тест активации базофилов *in vitro* методом проточной цитометрии с концентрациями аллергенов («Алкор Био», Россия) от 0,5 до 100 мкг/мл.

Результаты исследования: с увеличением концентрации аллергенов *Aspergillus fumigatus* и пшеничной муки в пробах повышалось количество активированных базофилов, ярко экспрессирующих CD203c. Показано значение выбора оптимальной концентрации аллергенов в тесте активации базофилов для исключения ложнопозитивных и ложнонегативных результатов. Для повышения точности метода требуются использование невысокого индекса активации с целью увеличения чувствительности и применение невысокой, но достаточной для активации базофилов концентрации используемого аллергена для повышения специфичности. Оптимальный диапазон концентраций для обоих аллергенов при использовании в тесте активации базофилов составил 2–10 мкг/мл. Показано, что степень активации клеток при взаимодействии с грибковым аллергеном выше, чем с пищевым.

Заключение: выявление сенсибилизации пациента в тесте активации базофилов при использовании оптимальной дозы аллергена совпадает с данными анамнеза, положительным результатом кожных проб и уровнем специфических IgE к аллергенам.

Ключевые слова: аллергические заболевания, сенсибилизация, тест активации базофилов, концентрация, аллергены, IgE, аллергический бронхолегочный аспергиллез, атопический дерматит.

Для цитирования: Бычкова Н.В., Учеваткина А.Е., Козлова Я.И. и др. Оптимизация концентрации аллергенов для использования в тесте активации базофилов. РМЖ. 2019;3:32–35.

ABSTRACT

Allergen concentrations optimization for basophil activation test

N.V. Bychkova^{1,2}, A.E. Uchevatkina³, Ya.I. Kozlova³, E.V. Frolova³, G.A. Novik⁴, N.M. Kalinina^{1,2}

¹Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Cell function testing, for which an optimal conditions selection has proceeded, has been recently proposed to improve the possibility of sensitization detection to such allergen types as food, drug, inhalation. Basophil activation test is considered as a provocation *in vitro* test. It showed high sensitivity and specificity to a large range of allergens.

Aim: to study an allergen concentration impact on basophil activation *in vitro* in different patient groups.

Patients and Methods: 5 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis, 9 patients with atopic asthma without mycetogenic sensitization, 11 patients with atopic dermatitis (6 — with sensitization to wheat flour allergen, and 5 — without it) were examined. Laboratory examination included determination of the specific IgE level and basophil activation *in vitro* test by flow cytometry with allergen concentrations (Alkor Bio, Russia) from 0.5 to 100 µg/ml.

Results: the number of activated basophils expressing CD203c advanced with the allergens concentration increase in the samples. The value of choosing the optimal allergens concentration of *Aspergillus fumigatus* and wheat flour in the basophil activation test to exclude false positive and false negative results was demonstrated. The method accuracy improvement requires low activation index to increase sensitivity and low but sufficient allergen concentration used for the specificity increase to activate basophils. The optimal concentrations range for both allergens in the basophil activation test was from 2 to 10 µg/ml. It was shown that the cells activation degree in interaction with a mycotic allergen is higher than with food.

Conclusion: detection of patient sensitization in basophil activation test using the allergen optimal dosage coincides with the history data, skin test positive results and the level of specific IgE to allergens.

Keywords: allergic diseases, sensitization, basophil activation test, concentration, allergens, IgE, allergic bronchopulmonary aspergillosis, atopic dermatitis.

For citation: Bychkova N.V., Uchevatkina A.E., Kozlova Ya.I. et al. Allergen concentrations optimization for basophil activation test. RMJ. 2019;3:32–35.

ВВЕДЕНИЕ

Для выявления сенсibilизации у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом педиатры, пульмонологи и аллергологи, помимо изучения анамнеза и клинической картины заболевания, используют кожные тесты и определение специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) к различным аллергенам. Ни один метод не обладает абсолютной диагностической точностью. Провокационные пробы с аллергенами могут достаточно надежно выявлять сенсibilизацию, но не используются в широкой медицинской практике из-за высокой частоты быстрых и отсроченных аллергических реакций. Например, проведение ингаляционного теста с антигенами *Aspergillus spp.* может привести к развитию фатального бронхоспазма [1].

Продолжается поиск новых лабораторных возможностей выявления сенсibilизации к различным аллергенам. Самым современным и перспективным методом в настоящее время является тест активации базофилов, предложенный в 1990-х гг. Данный тест основан на выявлении *in vitro* активированных аллергеном базофильных гранулоцитов. В качестве стимулов могут быть использованы пищевые, ингаляционные, инсектные, лекарственные аллергены [2–4]. По данным различных авторов [2, 4, 5], показана высокая чувствительность и специфичность теста активации базофилов *in vitro*, проводимого методом проточной цитометрии для определения сенсibilизации к различным аллергенам.

Поскольку клиническому применению теста активации базофилов менее 20 лет, а в нашей стране еще меньше, в настоящий момент остается много нерешенных методических вопросов. Например, на результат определения сенсibilизации к определенному аллергену, безусловно, влияют свойства и концентрация используемого в тесте аллергена. Концентрация аллергена должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить хорошую чувствительность, но при этом ее следует протестировать на заведомо толерантных контрольных лицах для того, чтобы избежать риска токсичности вещества и неспецифической активации базофилов [6].

Цель данной работы — изучить влияние концентрации аллергенов на активацию базофилов *in vitro* у различных категорий пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Чтобы оценить влияние различных концентраций пищевых и ингаляционных аллергенов на активацию базофилов *in vitro*, а также определить оптимальную концентрацию аллергенов, были отобраны пациенты с доказанной различными способами микогенной (*Aspergillus fumigatus*) и пищевой (пшеничная мука) сенсibilизацией. Группы сравнения состояли из пациентов без такой сенсibilизации.

Для подбора оптимальной концентрации аллергена *A. fumigatus* в тесте активации базофилов в данное исследование были включены 5 больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) — 2 (40%) мужчины и 3 (60%) женщины в возрасте от 38 до 78 лет. Группу сравнения составили 9 больных atopической бронхиальной астмой без микогенной сенсibilизации в возрасте от 26 до 68 лет — 2 (22%) мужчины и 7 (78%) женщин.

Все пациенты проходили обследование и лечение в микологической клинике СЗГМУ им. И.И. Мечникова. В аллергологическое обследование входили кожные прик-тесты с шестью грибковыми аллергенами: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* (Германия).

Лабораторное обследование включало определение уровня специфических IgE к грибковым аллергенам (панель биотинилированных аллергенов, Россия) в сыворотке крови, а также тест активации базофилов *in vitro* методом проточной цитометрии (Allergenkit, США) с аллергеном *A. fumigatus* («Алкор Био», Россия).

Уровень контроля симптомов и степень тяжести бронхиальной астмы определяли в соответствии с критериями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA, 2018). Для выявления микогенной сенсibilизации использовали критерий, предложенный экспертами Международного общества микологии человека и животных (International Society for human and animal mycology — ISHAM) [7]: положительный кожный прик-тест (≥ 3 мм) и/или выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к грибковому аллергену, соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ МЕ/мл). Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев R. Agarwal et al. (2013) [8].

Для оптимизации концентрации *пищевого аллергена* (пшеничная мука) в данное исследование были включены 6 больных (3 (50%) мальчика и столько же девочек) atopическим дерматитом с сенсibilизацией к аллергену пшеничной муки, которые находились в состоянии ремиссии. Возраст пациентов был от 1 до 3,5 года. Группу сравнения составили 5 больных (3 (60%) мальчика и 2 (40%) девочки) atopическим дерматитом без сенсibilизации к аллергену пшеничной муки. Возраст пациентов — от 11 мес. до 4 лет.

Пациенты наблюдались в ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Аллергологическое обследование включало кожные прик-тесты с пищевыми аллергенами (Чешская Республика).

Лабораторное обследование включало определение уровня специфических IgE к пищевым аллергенам (Immulite, США) в сыворотке крови, а также тест активации базофилов *in vitro* методом проточной цитометрии (Allergenkit, США) с аллергеном пшеничной муки (Россия).

Сенсibilизацию к пшеничной муке выявляли по положительному результату кожного прик-теста (≥ 3 мм) и/или наличию в сыворотке крови уровня специфического IgE к аллергену пшеничной муки, соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ МЕ/мл).

По показаниям пациентам назначали дополнительные клинические и лабораторные методы исследования.

Кровь для определения уровня специфических IgE к пищевым и грибковым аллергенам забирали в вакутейнеры с активатором свертывания, кровь для исследования активации базофилов забирали натощак из кубитальной вены и помещали в вакутейнеры с гепарином.

Тест активации базофилов проводили в течение 1–2 ч от момента забора крови, применяя метод проточной цитометрии с использованием набора Allergenkit (Cellular Analysis of Allergy, США). В многоцветном протоколе для анализа проб идентификацию базофилов осуществляли с помощью показателей SS_{low}CD3-CD294+CD203c+, а активацию базофилов оценивали на основании возрастания экспрессии CD203c после стимуляции *in vitro*.

Методика теста активации базофилов Allergenkit: 50 мкл цельной периферической крови окрашивали тройным коктейлем моноклональных антител CD294-FITC/CD203c-PE/CD3-PC7 в соответствии с инструкцией производителя в присутствии фосфатно-солевого буферного раствора (10 мкл, отрицательный контроль), анти-IgE антител — антител к комплексу IgE с высокоаффинным ре-

цептором для IgE (10 мкл sIgE/FcεR1, положительный контроль), а также аллергенов *A. fumigatus* и пшеничной муки (10 мкл аллергена, тест) в нескольких концентрациях в течение 15 мин при 37 °C на водяной бане в темноте. Далее проводили лизис эритроцитов лизирующим фиксирующим реагентом Allerginicity kit, для отмывки клеток от несвязавшихся антител использовали фосфатно-солевой буферный раствор (Россия). В каждой пробе оценивали 500 базофилов методом проточной цитометрии в мультипараметрическом протоколе с многоэтапным гейтированием.

В тесте оценивали спонтанную активацию базофилов в пробе с буферным раствором — долю клеток с высокой экспрессией CD203c от общего количества базофилов SSlowCD3-CD294+CD203c+. Оценку положительного контроля, обеспечивающего имитацию связывания аллергена с комплексом sIgE/FcεR1 на мембране базофилов, использовали для анализа способности базофилов к активации. Оценить специфическую активацию базофилов в тесте с аллергенами возможно в том случае, если при исследовании положительного контроля регистрируется превышение количества активированных базофилов не менее чем на 10% [9]. Порог позитивности в тесте с аллергенами определяют по индексу активации — отношению количества активированных базофилов в пробе с аллергеном к данному параметру в пробе с буферным раствором. На данный момент нет единого мнения, какой индекс активации необходимо использовать. Согласно данным различных авторов, индекс активации рассматривают в качестве позитивного в том случае, если он более 2 [10], более 1,73 [9], более 1,06 [11]. В нашем исследовании тест с грибковым аллергеном считали положительным при индексе активации более 1,1, с аллергеном пшеничной муки — более 1,05.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов специфической активации базофилов у пациентов с пищевой и микогенной сенсибилизацией выявил отчетливый дозозависимый эффект активации *in vitro* на оба исследованных аллергена: с увеличением концентрации аллергенов в пробах повышалось количество активированных базофилов, ярко экспрессирующих CD203c (рис. 1).

Дозозависимый эффект активации базофилов *in vitro* различными концентрациями аллергена *A. fumigatus* и аллергена пшеничной муки оценивался по индексу активации (табл. 1).

Следует отметить, что самая высокая концентрация аллергенов, используемая нами, составила 100 мкг/мл. Она оказалась излишне высокой и вызвала неспецифическую

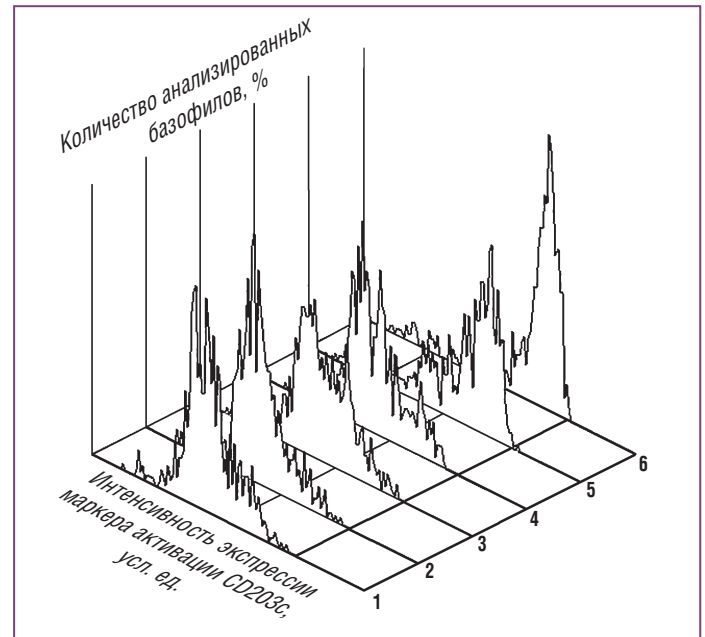


Рис. 1. Активация базофилов пациента М. на аллерген *Aspergillus fumigatus*.

1 – негативный контроль; 2 – аллерген в дозе 0,5 мкг/мл; 3 – аллерген в дозе 1 мкг/мл; 4 – аллерген в дозе 2 мкг/мл; 5 – аллерген в дозе 10 мкг/мл; 6 – аллерген в дозе 100 мкг/мл

активацию базофилов у всех пациентов, включая тех, у которых другими методами исследования сенсибилизация не была выявлена. Использование концентрации 100 мкг/мл привело к появлению ложнопозитивных результатов в тесте активации базофилов для обоих аллергенов. При этом степень активации на эти аллергены у несенсибилизированных пациентов была значительно ниже, чем у больных АБЛА к аллергену *A. fumigatus* (в 13 раз) и у пациентов с атопическим дерматитом к аллергену пшеничной муки (в 2 раза).

Интересно, что даже при использовании очень низких концентраций — 1 мкг/мл для обоих аллергенов и 0,5 мкг/мл для аллергена *A. fumigatus* — в группах пациентов с сенсибилизацией средний индекс оставался выше порога позитивности. При этом среди 5 пациентов с доказанной микогенной сенсибилизацией у 1 обследованного мы получили ложноотрицательный результат теста активации базофилов при использовании двух низких концентраций. Из 6 пациентов с сенсибилизацией к аллергену пшеницы при использовании концентрации 1 мкг/мл ложноотрицательные результаты получены у 3 человек.

Таблица 1. Активация базофилов *in vitro* различными концентрациями аллергена в исследуемых группах

Концентрация аллергена	Индекс активации базофилов на аллерген <i>A. fumigatus</i> , $M \pm m^1$		Индекс активации базофилов на аллерген пшеничной муки, $M \pm m^2$	
	Пациенты без сенсибилизации (n=9)	Пациенты с сенсибилизацией (n=5)	Пациенты без сенсибилизации (n=5)	Пациенты с сенсибилизацией (n=6)
0,5 мкг/мл	0,9±0,3	1,5±1,3	—	—
1 мкг/мл	0,8±0,3	2,8±1,6	0,9±0,3	1,6±0,6
2 мкг/мл	0,8±0,2	8,4±2,3	0,9±0,3	2,0±0,7
10 мкг/мл	0,8±0,2	34,1±7,5	0,6±0,2	2,3±0,7
100 мкг/мл	3,1±0,7	40,5±10,3	2,0±1,1	4,6±1,5

Примечание. ¹Порог позитивности: >1,1; ²порог позитивности: >1,05.

Согласно нашим данным, оптимальная концентрация реактивов данного производителя в тесте активации базофилов составляет от 2 до 10 мкг/мл как для пищевых, так и для ингаляционных аллергенов.

При использовании оптимальной концентрации аллергенов тест активации базофилов выявил сенсibilизацию к *A. fumigatus* у всех обследованных больных с микогенной сенсibilизацией. Аналогичные данные получены для пациентов с сенсibilизацией к аллергену пшеничной муки. В нашем предыдущем исследовании [12] выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между количеством активированных базофилов *in vitro* и уровнем специфических IgE к *A. fumigatus*.

Несмотря на то, что оптимальные концентрации схожи для пищевых и ингаляционных аллергенов, степень активации базофилов на аллерген пшеничной муки и аллерген *A. fumigatus* различается приблизительно в 15 раз при концентрации 10 мкг/мл и в 4 раза при концентрации 2 мкг/мл. Этот эффект обусловлен, вероятно, свойствами ингаляционного аллергена, который вызывает более значительную активацию клеток ввиду того, что непосредственно взаимодействует с организмом в дыхательных путях в отличие от пищевого аллергена, который проходит через пищеварительный тракт, изменяя при этом свои свойства. Вероятно, этими же различиями в степени активации базофилов на действие пищевого и ингаляционного аллергена обусловлено более частое получение ложноотрицательных результатов при использовании низкой концентрации аллергена пшеничной муки. На основании этих данных можно сделать заключение, что подбор оптимальной концентрации для пищевых аллергенов может стать большей проблемой, чем для ингаляционных.

В литературе обсуждается вопрос о том, какие аллергены желательно использовать для выявления сенсibilизации в тесте активации базофилов. A.L. de Weck et al. [13] рекомендуют применять стандартизованные аллергены, адаптированные для клеточных тестов. Некоторые авторы [14] используют аллергены для кожных проб, а также готовят экстракты самостоятельно [15]. Сопоставлять литературные данные об оптимальных концентрациях аллергенов представляется крайне сложной задачей. Во-первых, в тест-системах разных производителей рекомендуется добавлять разное количество аллергена на образец крови: например, в наборе Allergenicity kit (Beckman Coulter) рекомендуется на 100 мкл крови добавлять 20 мкл аллергена, в наборах Basotest (Glycotope Biotechnology) и Flow CAST (Buhlemann Laboratories AG) рекомендуется использовать равное количество крови и аллергена. Подбор оптимальных концентраций при этом, как правило, отдается на усмотрение пользователей. Многие исследователи и производители реагентов рекомендуют использовать несколько концентраций аллергена при тестировании каждого пациента.

В обзоре W.-J. Song, Y.-S. Chang [6] для большинства лекарственных препаратов (бета-лактамы, фторхинолоны), использованных в тесте активации базофилов, указываются концентрации в мг/мл. Для жидких препаратов, например рентгеноконтрастных веществ, рекомендуется разведение лекарственного средства 1:10 [16]. Концентрации ингаляционных аллергенов, например *Dermatophagoides pteronyssinus* [17], а также аллергена *Hymenoptera* [18] авторы указывали в нг/мл. Данный порядок указания кон-

центраций рекомендован для использования в тесте активации базофилов компанией Buhlemann Laboratories AG, которая специализируется на выпуске этой продукции. Концентрации экстракта белков пшеницы, рекомбинантного и нативного ω -5 глиаина в тесте активации базофилов выражены в мкг/мл [15]. В нашем исследовании рабочие концентрации аллергенов *A. fumigatus* и пшеничной муки выражались в мкг/мл. Эти концентрации наиболее схожи с теми, которые использовали R. Tokuda et al. для пищевых аллергенов [15]. В данной работе на основании ROC-анализа показана высокая диагностическая значимость теста активации базофилов для разделения чувствительных и толерантных к белкам пшеницы пациентов.

На 9 Европейском консорциуме по применению точной цитометрии в аллергологии EUROBAT (2016) было высказано мнение о том, что необходимо взвешенно подходить к выбору концентрации аллергенов, используемой в тесте активации базофилов.

Несомненна связь между применяемой концентрацией аллергена в тесте и пороговым значением индекса активации базофилов, который используется для оценки позитивности теста. При высокой концентрации аллергена с целью увеличения специфичности методики для отсечения ложнопозитивных результатов требуется повышение индекса. При этом можно потерять чувствительность, потому что пациенты с невысоким уровнем сенсibilизации, и, соответственно, небольшим индексом активации базофилов, будут неправомерно отнесены в группу с отсутствием активации. Использование низкой концентрации аллергена также может привести к ложнонегативным результатам теста.

По нашему мнению, для разделения сенсibilизированных и толерантных пациентов желательно использовать невысокий индекс активации, чтобы не пропустить больных с низким уровнем сенсibilизации. При этом необходимо вносить в пробу аллерген невысокой, но достаточной для активации базофилов концентрации, проверенной на пациентах с доказанной сенсibilизацией. Использование невысокой концентрации аллергена позволит избежать ложнопозитивных результатов, обусловленных неспецифической активацией базофилов.

Выявление сенсibilизации в тесте активации базофилов при использовании оптимальной дозы аллергена соответствует данным анамнеза, положительным результатам кожных проб и уровню специфических IgE к аллергенам, что подтверждает высокую диагностическую значимость использованного метода.

Выводы

На основании изложенного материала можно сделать следующие выводы.

1. Степень активации базофилов *in vitro* на аллергены в тесте активации базофилов носит отчетливый дозозависимый характер.
2. Оптимальный диапазон концентраций аллергенов *A. fumigatus* и пшеничной муки для данного производителя реактива при использовании в тесте активации базофилов составляет от 2 до 10 мкг/мл.
3. Оптимальную концентрацию требуется подбирать в зависимости от используемых аллергенов.
4. Активация базофилов на грибковый аллерген *in vitro* значительно выше, чем на пищевой.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка напряженности популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у здоровых взрослых

Д.м.н. А.П. Топтыгина^{1,2}, Т.Г. Клыкова³, М.А. Смердова¹, А.Ю. Зеткин³

¹ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ФГКУ «ГЦ ГСЭН (СПН)» Минобороны России, Москва

РЕЗЮМЕ

Антропонозные вирусные инфекции с аэрозольным механизмом передачи составляют многочисленную группу. Это такие инфекции, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. В настоящее время эти инфекции все чаще встречаются у взрослых и протекают у них тяжелее, чем у детей. Вирусные инфекции, особенно вовлекающие в патологический процесс кожу, могут послужить триггером для запуска или фактором обострения аллергопатологии.

Цель исследования: проанализировать напряженность популяционного иммунитета к вирусу кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы на примере 93 здоровых взрослых в возрасте 18–30 лет.

Материал и методы: обследованы 93 случайно выбранных условно здоровых человека в возрасте 18–30 лет. У всех пациентов была исследована сыворотка крови с определением защитных уровней антител к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Россия).

Результаты исследования: большинство обследованных имели защитные уровни антител: против вируса краснухи 96%, против ветряной оспы 87%, против эпидемического паротита 87%, что может говорить об эффективности вакцинопрофилактики или о перенесенной ранее инфекции. Средний уровень специфических антител к вирусам краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в индикаторной группе (18–30 лет) превышает установленные защитные уровни антител. В отношении кори 56% обследованных оказались серонегативными и еще 13% имели следы специфических антител, но ниже защитного уровня. Таким образом, 68% обследованных оказались не защищенными от вируса кори. Доля восприимчивых к кори составила в среднем 68%, что не соответствует критерию эпидемического благополучия для этой инфекции.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют, что обследованная группа имеет низкую восприимчивость к вирусу краснухи, паротита и ветряной оспы. Лица, не защищенные от кори, составляют группу высокого риска инфицирования и распространения инфекции.

Ключевые слова: заболеваемость, корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа, антитела, вакцинопрофилактика, популяционный иммунитет, серологический мониторинг.

Для цитирования: Топтыгина А.П., Клыкова Т.Г., Смердова М.А., Зеткин А.Ю. Оценка напряженности популяционного иммунитета к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы у здоровых взрослых. РМЖ. 2019;3:36–39.

ABSTRACT

Herd immunity to measles, rubella, mumps, and chickenpox in healthy adults

A.P. Topygina^{1,2}, T.G. Klykova³, M.A. Smerdova¹, A.Yu. Zetkin³

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

²M.V. Lomonosov Moscow State University

³Main Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision (of special purpose) of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow

Anthropo-notic viral infections with aerosol transmission are a large nosologic group. Among them are measles, rubella, mumps, and chickenpox. Currently, these infections are common in adults who are more likely than children to have severe symptoms. Viral infections especially those involving skin may trigger or exacerbate allergic disorders.

Aim: to analyze herd immunity to measles, rubella, mumps, and chickenpox in 93 healthy individuals aged 18–30 years.

Patients and Methods: 93 accidentally enrolled healthy individuals aged 18–30 years were examined. Blood serums were examined for protective antibodies against measles, rubella, mumps, and chickenpox viruses by ELISA using relevant test systems.

Results: protective levels of antibodies against rubella, chickenpox, and mumps were detected in most individuals (96%, 87% and 87%, respectively) thus indicating the efficacy of vaccination or prior infection. Average levels of specific antibodies against rubella, mumps, and chickenpox were higher than protective levels. 56% of individuals were found to be seronegative for measles and 13% had residual specific antibodies less than protective levels. Therefore, 68% had no protection against measles. On average, 68% of individuals were susceptible to measles. This rate does not satisfy the criterion of epidemiological welfare.

Conclusion: our findings demonstrate that this group of individuals has low susceptibility to rubella, mumps, and chickenpox. Individuals without protection from measles have high risk of the infection and spread of the infection.

Keywords: incidence, measles, rubella, mumps, chickenpox, antibodies, vaccination, herd immunity, serological monitoring.

For citation: Topygina A.P., Klykova T.G., Smerdova M.A., Zetkin A.Yu. Herd immunity to measles, rubella, mumps, and chickenpox in healthy adults. RMJ. 2019;3:36–39.

ВВЕДЕНИЕ

Антропонозные вирусные инфекции с аэрозольным механизмом передачи составляют большую группу заболеваний в инфекционной патологии. К ним относят такие инфекции, как корь, краснуха, эпидемический паротит и ветряная оспа. Издавна они считаются детскими инфекциями и инфекциями организованных коллективов. В настоящее время отмечается их «повзросление», они все чаще встречаются среди взрослого населения. Этими инфекциями болеют повсеместно на всей территории Российской Федерации и дети, и взрослые.

Начиная с 1994 г. наблюдалось снижение заболеваемости корью. В 2005–2012 гг. уровень заболеваемости корью на территории России не превышал 1 случай на 100 тыс. населения. Однако в 2012 г. отмечен подъем заболеваемости кори как в Европейском регионе, так и на территории Российской Федерации. Подъем заболеваемости достиг пика в 2014 г. (3,23 на 100 тыс. населения). К 2016 г. показатели заболеваемости снизились и составили 0,12 на 100 тыс. населения. В 2017 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 725 случаев кори. Заболеваемость совокупного населения корью в России в 2017 г. составила 0,50 на 100 тыс. населения. Заболеваемость детского населения до 17 лет составила 1,63 на 100 тыс. населения (в 2016 г. — 0,35 на 100 тыс.). Заболеваемость корью на территории России в 2018 г. возросла в 4,5 раза по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась среди детей раннего возраста, в возрастной группе 1–2 года — 4,9 на 100 тыс. детей данного возраста (189 случаев) [1].

Ситуация по кори в мире и в странах Европы остается неблагоприятной. В 2017 г. отмечен многократный рост заболеваемости в Европейском регионе. Так, в январе 2017 г. в европейских странах (Германия, Италия, Польша, Румыния, Франция, Швейцария) зарегистрировано 474 случая кори. Кроме того, крупные вспышки кори зарегистрированы в Италии и Румынии [1, 2]. Учитывая усилия, предпринимающиеся по ликвидации кори согласно программе ВОЗ, ситуацию нельзя считать благоприятной. Одним из основных мероприятий по профилактике кори является вакцинация с применением живой коревой вакцины (первая вакцинация в возрасте 12 мес., ревакцинация в 6–7 лет). Подлежат вакцинации дети от 1 года до 18 лет (включительно) и взрослые до 35 лет (включительно), неболевшие, непривитые, привитые однократно, а также не имеющие сведений о прививках против кори. Лица, которые относятся к группам риска, подлежат вакцинации до 55 лет. По рекомендациям ВОЗ охват прививками населения должен составлять более 95% от вакциноуправляемых инфекций [3, 4].

Ветряная оспа — самая распространенная детская инфекция и по количеству случаев уступает лишь острым респираторным инфекциям. Ветряная оспа вызывается вирусом *Varicella zoster* (VZV), который относится к типу 3 вирусов герпеса и вызывает два заболевания: ветряную оспу и опоясывающий герпес. После перенесенной в детстве инфекции в ганглиях задних корешков спинного мозга формируется пожизненное носительство вируса в дремлющем состоянии. В момент ослабления клеточного звена иммунной системы под влиянием факторов внешней среды, психоэмоциональной перегрузки происходит реактивация вируса, которая клинически проявляется в виде опоясывающего герпеса. Кроме того, ветряная оспа может представлять опасность для лиц, составляющих группу риска (бе-

ременные, недоношенные и маловесные дети со стойкими иммунологическими дефектами, а также лица с ВИЧ-инфекцией). Дети с онкологическими заболеваниями наиболее предрасположены к заболеванию ветряной оспой [5, 6]. Показатель заболеваемости ветряной оспой на территории России в 2017 г. составил 585,21 на 100 тыс. населения (в 2016 г. — 544,59 на 100 тыс. населения). Среди детского населения в 2017 г. зарегистрировано 2831,61 случая на 100 тыс. населения (в 2016 г. — 2673,31 на 100 тыс.). Показатель заболеваемости ветряной оспой среди взрослого и детского населения в 2017 г. на территории России увеличился на 7,7% и 5,9% соответственно. За 2017 г. было зарегистрировано 4 случая смерти от ветряной оспы, из них 3 случая — дети [7].

Показатель заболеваемости *эпидемическим паротитом* в 2017 г. составил 3,03 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2016 г. (0,76 на 100 тыс. населения) заболеваемость возросла в 4 раза. Среди детского населения (возраст до 17 лет) заболеваемость эпидемическим паротитом увеличилась в 3,3 раза. Эпидемический паротит распространен повсеместно. К данному заболеванию восприимчивы как дети, так и взрослые. Вирус поражает околушшные железы. По данным литературы, у 61,9% больных отмечается двустороннее поражение желез. Тяжелое течение заболевания может привести к таким осложнениям, как орхит, панкреатит и менингит. Кроме того, перенесенный в детстве паротит может вызвать развитие сахарного диабета [5, 8].

На данный период времени эпидемическая обстановка по *краснухе* благоприятная. В 2017 г. было зарегистрировано пять случаев краснухи среди совокупного населения России. Синдрома врожденной краснухи на территории России не зарегистрировано.

Единственным эффективным средством профилактики против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы является вакцинация как детей, так и взрослых. Вакцинация против кори, краснухи и эпидемического паротита внесена в национальный календарь профилактических прививок. В соответствии с приказом Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против ветряной оспы проводится только по эпидемическим показаниям. В 2009 г. вакцинация против ветряной оспы внесена в региональный календарь прививок г. Москвы и Свердловской области.

Вирусные инфекции, особенно вовлекающие в патологический процесс кожу, могут послужить триггером для запуска или фактором обострения аллергопатологии, тогда как вовремя и правильно проведенная вакцинация живыми вирусными вакцинами практически не дает таких последствий [9].

Цель исследования: проанализировать напряженность популяционного иммунитета к вирусу кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы на примере 93 здоровых взрослых в возрасте 18–30 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования напряженности иммунитета против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы послужила сыворотка крови 93 случайно выбранных условно здоровых человек в возрасте 18–30 лет. Дополнительно у всех был собран прививочный анамнез.

Сведения о вакцинации получены из личных медицинских книжек. Так, у 61 человека не было сведений

о прививках против кори, у 29 — такие сведения имелись, из них у 21 — прививка проводилась в возрасте 6–7 лет, у 4 — в возрасте 1 года. У 3 человек было лишь указано, что они привиты по возрасту от кори, но без указания даты вакцинации.

У 66 человек прививочный статус в отношении краснухи был неизвестен. У 27 человек такие сведения имелись, из них у 12 — о вакцинации в возрасте 11–12 лет, у 7 — о вакцинации по возрасту без указания даты.

У 65 обследованных прививочный статус относительно эпидемического паротита был неизвестен. У 28 человек такие сведения имелись, из них у 4 — сведения о первой прививке в возрасте 1 года, у 15 — в возрасте 6–7 лет и только у 7 — о прививках по возрасту без указания даты.

Относительно ветряной оспы у 83 человек прививочный статус был неизвестен. У 10 человек такие сведения имелись, из них у 5 — сведения о вакцинации в возрасте от 3 до 5 лет. Один человек привит в возрасте 14 лет, и 4 человека привиты по возрасту без указания даты вакцинации.

Забор крови осуществляли из локтевой вены в количестве 4 мл. Сыворотку крови, полученную для определения специфического иммунитета, разливали в пробирки типа «эппендорф», замораживали и хранили до использования при температуре -70 °С. Специфические иммуноглобулины класса G (IgG) к антигенам вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией производителя. Защитным уровнем IgG для кори считали показатель 0,2 МЕ/мл, для краснухи — 25 МЕ/мл [10]. Для оценки уровня специфических антител к вирусам эпидемического паротита и ветряной оспы рассчитывали коэффициент позитивности, равный отношению полученного для каждой сыворотки значения в единицах оптической плотности к уровню cut off.

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением медианы, первого и третьего квартиля (пакет статистических программ Microsoft Office Excel 2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ИФА получили процентное выражение защищенности в зависимости от уровня специфических IgG к антигенам вирусов кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы, которое представлено на рисунке 1.

Специфические IgG к вирусу ветряной оспы были обнаружены у 87% обследованных, что может свидетельствовать о перенесенной инфекции в раннем возрасте. Кроме того, отмечен высокий уровень защиты против краснухи — 96% и эпидемического паротита — 87%, что свидетельствует о наличии специфического иммунитета в результате вакцинации или перенесенной инфекции. У 43% обследованных отмечены высокие уровни антител к вирусу краснухи, что может говорить о перенесенной ранее инфекции (у данных пациентов уровень антител был 300 МЕ/мл и выше, что возникает именно в случае перенесенной инфекции). В таблице 1 представлены средние уровни противовирусных антител к вирусам рассматриваемых инфекций. Средний уровень антител к вирусу краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в индикаторной группе (18–30 лет) превышает защитный уровень. Критерием эпидемиологического благополучия по краснухе считается выявление в обследованной группе не более 7% серонегативных лиц,

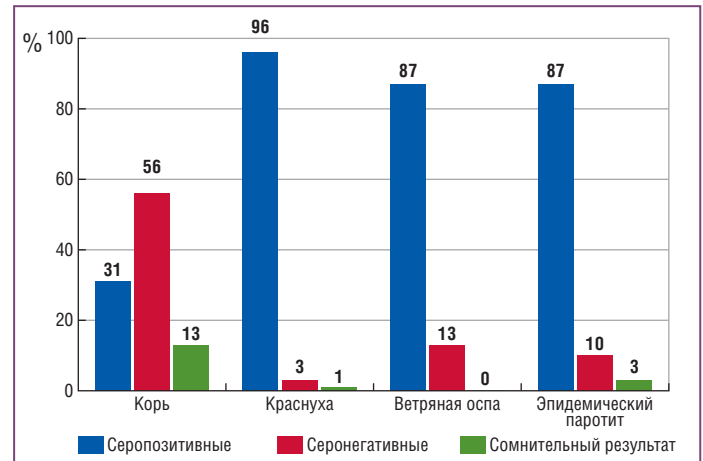


Рис. 1. Процентное выражение защищенности от вакциноуправляемых инфекций в зависимости от уровня специфических IgG

для эпидемического паротита — 5%. Доля восприимчивых к инфекции краснухи составила 3%, к паротиту — 10%, что соответствует критериям эпидемиологического благополучия по данным инфекциям.

По полученным результатам можно сказать, что обследованная группа имеет низкую восприимчивость к вирусу краснухи и вирусу эпидемического паротита. Аналогичные результаты получены в отношении вируса ветряной оспы (13% серонегативных) преимущественно за счет перенесенного заболевания, т. к. только 10 человек из обследованной группы были привиты против ветряной оспы.

Другая ситуация складывается с корью: доля серонегативных составила 56% (52 человека) из 93 обследованных. Следы специфических антител (но ниже защитного уровня) имели 13% из обследованных. И лишь 31% имели защитные уровни в результате вакцинации. Один человек был выявлен с титром антител 2,10 МЕ/мл, что может свидетельствовать о перенесенной инфекции. Средний уровень противокоревых антител оказался ниже защитного уровня. Критерием эпидемиологического благополучия по кори считается выявление в обследуемой группе не более 7% серонегативных лиц. В нашем случае 69% обследованных оказались не защищенными от вируса кори. Таким образом, эти лица составляют группу высокого риска инфицирования и распространения инфекции кори.

При анализе прививочного статуса было выявлено, что у большинства обследованных отсутствовали сведения о прививках. Причины этого могут быть различными: небрежное оформление документов и утеря медицинских документов, отказ от прививок, медицинские отводы. Часть обследованных имеют сведения о вакцинации, но по результатам серологического мониторинга титр специфических

Таблица 1. Средний уровень специфических антител к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы

IgG к вирусам	Me (LQ; UQ)	Защитный уровень антител
Корь (МЕ/мл)	0,081 (0,02; 0,265)	0,2
Краснуха (МЕ/мл)	177 (83; 471)	25
Эпидемический паротит (КП)	2,48 (1,7; 3,81)	1,1
Ветряная оспа (КП)	5,97 (2,82; 11,41)	1,1

антител IgG у них ниже защитного уровня. Причинами этого несоответствия могут быть нарушение «холодовой цепи» в пути транспортировки вакцины от изготовителя до вакцинируемого или нарушение сроков вакцинации. Такие люди считаются привитыми, но не имеют защитного титра.

Заключение

С 2011 г. отмечается рост заболеваемости корью в Российской Федерации, одна из причин ухудшения ситуации — накопление в популяции восприимчивых (неиммунных) лиц на фоне выраженной миграции населения. Одним из достоверных методов оценки иммунной прослойки населения является серомониторинг (определение IgG у здоровых лиц). Результаты серологических исследований показывают, был ли человек привит, или не привит, или перенес инфекцию ранее. Такой метод дает достоверный материал для анализа напряженности коллективного иммунитета на популяционном уровне, кроме того, позволяет прогнозировать дальнейшую эпидемическую ситуацию в стране [10, 11]. На сегодня растет количество отказов родителей от профилактических прививок. По данным проведенных исследований выявлено, что лишь 80% детей привиты в возрасте до 2 лет [3]. Правильно и вовремя сделанная прививка живыми вирусными вакцинами не вызывает обострения имеющейся аллергопатологии и не провоцирует формирование новой [9]. В то же время вирусные инфекции, вовлекающие в воспалительный процесс кожу и респираторный тракт, могут послужить как фактором обострения аллергопатологии, так и непо-

средственным триггером, запускающим аллергический процесс. Необходимо повышать информированность родителей по вопросам вакцинопрофилактики путем проведения разъяснительных работ, а медицинского персонала — путем образовательных семинаров и лекций.

Литература

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». (Электронный ресурс). URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145. Дата обращения 15.02.2019. [State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017». (Electronic resource). URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=10145. Access date 15.02.2019 (in Russ.)].
2. База данных «Здоровье для всех» (HFA-DB). (Электронный ресурс). URL: <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/european-health-for-all-database/>. Дата обращения 15.02.2019. [State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017». (Electronic resource). URL: <https://gateway.euro.who.int/ru/datasets/european-health-for-all-database/>. Access date 15.02.2019 (in Russ.)].
3. Ноздрачева А.В., Грицик А.А., Кузин С.Н., Семенов Т.А. Оценка фактической восприимчивости отдельных групп декретированного населения к вирусам кори, краснухи и эпидемического паротита. Вестник РГМУ. 2017;5:58-62. [Nozdracheva A.V., Grytsik A.A., Kuzin S.N., Semenenko T.A. Assessment of the actual susceptibility of certain groups of the prescribed population to measles, rubella and mumps viruses. Bulletin of Russian State Medical University. 2017;5:58-62 (in Russ.)].
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». (Электронный ресурс). URL: <https://base.garant.ru/70647158/>. Дата обращения 31.01.2019. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n “On approval of the national preventive vaccination calendar and preventive vaccination calendar for epidemic indications”. (Electronic resource). URL: <https://base.garant.ru/70647158/>. Access date 31.01.2019 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

22-23
ноября
2019



МОСКВА

VII

ВСЕРОССИЙСКИЙ

КОНГРЕСС

АССОЦИАЦИИ

ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

И ИММУНОЛОГОВ

РОССИИ



г. Москва, пл. Европы 2,
отель "Рэдиссон Славянская"

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:
MICE Partner
MEETINGS INCENTIVES CONFERENCES EVENTS

Особенности диагностики аллергии к яду перепончатокрылых насекомых

Д.В. Шабанов¹, к.м.н. Л.Л. Лазаренко², д.м.н. Т.Г. Федоскова¹, Е.А. Рыбникова³

¹ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

³ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Аллергические реакции на яд перепончатокрылых насекомых характеризуются особой тяжестью и стремительностью развития угрожающих жизни симптомов. В России отсутствуют зарегистрированные лечебно-диагностические аллергены ядов перепончатокрылых для кожного тестирования, вследствие чего лабораторная диагностика приобретает ведущую роль. В настоящей статье рассмотрены наиболее доступные и распространенные методы клинической и лабораторной аллергодиагностики. На примере аллергии к яду перепончатокрылых отражены особенности и трудности проведения клинико-диагностического поиска и целесообразность использования тестов *in vitro*. Показана значимость современных достижений в области молекулярной (компонентной) аллергодиагностики на основе многочисленных исследований, проводимых в Европе и в нашей стране. В статье отражены результаты разработок отечественных производителей в области компонентной диагностики аллергии к яду перепончатокрылых. Описаны ценность и значимость проведения дополнительных функциональных тестов *in vitro*, а именно активационного базофильного теста. Рассмотрены особенности проведения теста активации базофилов с использованием различных идентификационных молекул (CD63 и CD203c) и их диагностические возможности при аллергии к яду перепончатокрылых, особенно в случаях убедительных клинических и анамнестических данных и отсутствия у пациентов значимых уровней специфических IgE.

Ключевые слова: пчелы, осы, аллергия, яд, перепончатокрылые насекомые, аллергодиагностика, молекулярная диагностика, тест активации базофилов.

Для цитирования: Шабанов Д.В., Лазаренко Л.Л., Федоскова Т.Г., Рыбникова Е.А. Особенности диагностики аллергии к яду перепончатокрылых насекомых. РМЖ. 2019;3:40–44.

ABSTRACT

Diagnostics of Hymenoptera venom allergy

D.V. Shabanov¹, L.L. Lazarenko², T.G. Fedoskova¹, E.A. Rybnikova³

¹National Research Center Institute of Immunology, Moscow

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

³Children's City Clinical Hospital № 9 named after G.N. Speransky, Moscow

Allergic reactions to Hymenoptera venom are characterized by great severity and rapidity of the development of life-threatening symptoms. In Russia, no diagnostic products for allergy skin tests are approved, therefore, laboratory tests are of special importance. This paper reviews the most common available methods for clinical and laboratory allergy diagnostics. The features and difficulties in clinical diagnosis as well as the relevance of *in vitro* tests are discussed using Hymenoptera venom allergy example. Current progress in molecular allergy testing (component-based IgE allergy testing) based on numerous European and Russian studies is addressed. The paper describes domestic advances in the development of molecular allergy testing in Hymenoptera venom allergy. The importance and significance of additional functional *in vitro* tests (i.e., basophil activation test) are discussed. Basophil activation test performance using various identification molecules (CD63 and CD203c) and their diagnostic potential in Hymenoptera venom allergy (in particular when clear clinical and anamnestic data are scarce and specific IgE levels are irrelevant) are highlighted.

Keywords: bee, wasp, allergy, venom, Hymenoptera, allergy diagnostics, molecular allergy testing, basophil activation test.

For citation: Shabanov D.V., Lazarenko L.L., Fedoskova T.G., Rybnikova E.A. Diagnostics of Hymenoptera venom allergy. RMJ. 2019;3:40–44.

ВВЕДЕНИЕ

Инсектная аллергия — одна из актуальных и сложных проблем современной клинической аллергологии. Насекомые (*Insecta*), являющиеся причиной инсектной аллергии, — это представители наиболее многочисленного по видовому составу подтипа членистоногих (*Arthropoda*), в настоящее время насчитывающего более миллиона видов [1].

Отряд перепончатокрылых (*Hymenoptera*) объединяет насекомых, способных к ужалению, и насчитывает более 100 тыс. видов [2, 3].

Для человека значение перепончатокрылых положительно, многие из них являются опылителями растений и естественными регуляторами численности вредных насекомых. Некоторые виды используются для биологической защиты сельскохозяйственных культур и разводятся в про-

мышленных масштабах на биофермах. Очевидно значение медоносных пчел как производителей пищевых (мед), лекарственных (пчелиное молочко, прополис, пчелиный яд) и технических (воск) продуктов [4]. Однако отрицательной стороной является высокая вероятность развития аллергических и других гиперергических реакций при контакте с ними. Наибольшую клиническую значимость представляют реакции на яд перепончатокрылых, что связано с тяжестью и стремительностью развития угрожающих жизни симптомов после ужаления.

Эпидемиология

По существующим эпидемиологическим данным, 56,6–94,5% взрослого населения нашей планеты хотя бы однократно были ужалены представителями отряда *Hymenoptera* [5]. В России распространенность аллергии к яду насекомых составляет 0,4–8% [6]. В Европе число переживших выраженные местные реакции на ужаления насекомыми составляет 2,4–26,4% населения Европы в целом. Распространенность же системных реакций на ужаления перепончатокрылыми в странах ЕС составляет 0,3–8,9%, в США — 0,5–3,3% общей популяции [7]. По данным исследований, проводимых лабораторией молекулярных механизмов аллергии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, частота системных реакций достигает 5,3% случаев реакций на ужаления [8]. В педиатрической практике, по результатам исследований, распространенность инсектной аллергии среди детей Московского региона составляет 2–6% [9]. Частота смертельных случаев при аллергии к яду перепончатокрылых достигает 0,03–0,48% на 1 млн жителей в год [10].

Диагностика аллергии

К ЯДУ ПЕРЕПОНЧАТОКРЫЛЫХ НАСЕКОМЫХ

Согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям диагноз «аллергия к яду перепончатокрылых насекомых» выставляется на основании данных анамнеза и специализированного аллергологического обследования, а именно кожного тестирования, определения специфических IgE и уровня базальной сывороточной триптазы у пациентов с тяжелыми системными реакциями. Диагностический поиск должен проводиться у всех пациентов с перенесенной системной аллергической реакцией после ужаления перепончатокрылыми для выявления сенсibilизации. Дополнительные тесты *in vitro* проводятся в случае выявления негативных или сомнительных результатов обследования [11]. Диагностические мероприятия при аллергии к яду перепончатокрылых направлены на определение не только этиологического фактора, но и вероятных патогенетических механизмов, что позволяет выбрать наиболее верный лечебный алгоритм. По современным понятиям аллергия к яду перепончатокрылых относится к неатопической IgE-опосредованной гиперчувствительности [12].

Анамнез

Сбор анамнеза является наиболее важным аспектом диагностики в целом и аллергии к яду перепончатокрылых в частности. В большинстве случаев на основании анамнеза удается установить факт аллергической реакции и степень ее тяжести, выявить и оценить потенциальные факторы риска. Основными факторами риска являются: повышенный уровень сывороточной триптазы, масто-

цитоз. У больных без диагностированного мастоцитоза, но с повышенным уровнем сывороточной триптазы при укусе перепончатокрылыми регистрируются более тяжелые анафилактические реакции. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания утяжеляют течение анафилаксии [13]. Применение β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) также влияет на течение аллергического процесса: β -блокаторы не увеличивают риск системных аллергических реакций, но могут утяжелить их проявления; ингибиторы АПФ могут увеличить частоту системных аллергических реакций, в т. ч. при аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [13, 14].

Но наиболее сложной проблемой является установление вида «виновного» насекомого. Многие пациенты не различают пчел, шмелей, ос, полист и шершней, нередко складываются ситуации, что пациент и вовсе не видел ужалившее его насекомое [15]. Частично в таких ситуациях помогают косвенные признаки. Так, пчелы относятся к виду перепончатокрылых, которые всегда оставляют жало в коже жертвы. Шмели заметно крупнее и имеют более интенсивную окраску, чем пчелы. Осы и полисты очень похожи, но имеют различия на стыке грудной клетки и брюшной полости. У ос есть усеченное соединение, в то время как тело полисты более овальной формы. Шершни встречаются реже и являются самыми крупными представителями осиных. Кроме того, при сборе анамнеза следует обратить внимание на информацию о количестве и дате реакции на ужаление, тяжесть симптомов и время, прошедшее между укусом и появлением симптомов.

КОЖНЫЕ ТЕСТЫ

К сожалению, отечественным аллергологам недоступны диагностические аллергены ядов насекомых для проведения кожного тестирования. При этом в Европе и США данные методики распространены как основные диагностические инструменты. Кожные пробы выполняются в виде прик-теста или внутрикожного теста с экстрактом яда по крайней мере через 2 нед. после реакции на укус во избежание возможных ложноотрицательных результатов во время латентного периода [16].

Чувствительность прик-теста ниже, чем внутрикожного теста (до 1,0 мкг/мл), который применяется для подтверждения отрицательного результата прик-теста.

Так, в исследовании у 301 пациента с аллергией к яду ос прик-тест был диагностически значимым в 49% случаев, а комбинация прик-теста и внутрикожного теста идентифицировала аллерген в 94% случаев [17].

Стандартные аллергены перепончатокрылых коммерчески доступны во многих странах, кроме России. Они являются смесями экстрактов яда клинически значимых видов пчел (*Apis mellifera*), ос (*Vespa vulgaris*, *V. flavopilosa*, *V. germanica*, *V. maculifrons*, *V. pennsylvanica*, *V. squamosa*), а также полист (*Polistes annularis*, *P. exclamans*, *P. fuscatus*, *P. metricus*). Рекомбинантные аллергены яда перепончатокрылых для кожных проб пока коммерчески недоступны.

Также в ходе многочисленных исследований не выявлено корреляции между тяжестью клинической картины после ужаления и реактивностью кожи [18]. Действительно, резко положительные кожные тесты встречаются у пациентов с легкими локальными реакциями, тогда как почти у 25% пациентов с тяжелыми системными реакциями на ужаление прик-тесты дают отрицательный ответ,

а положительный внутрикожный тест наблюдается только при максимальной концентрации аллергена.

ДИАГНОСТИКА IN VITRO

В нашей стране отсутствуют зарегистрированные лечебно-диагностические аллергены ядов перепончатокрылых для кожного тестирования, вследствие чего лабораторная диагностика приобретает ведущую роль.

Общий IgE. Исследование общего IgE, как правило, малоинформативно. Однако R.G. Hamilton сообщает об информативности индекса $slgE/tIgE$ — отношения уровня специфических иммуноглобулинов класса E ($slgE$) к уровню общего иммуноглобулина класса E ($tIgE$). Так, у 54% лиц, сенсibilизированных к яду пчел, соотношение $slgE/tIgE$ составило $>4\%$ [19].

Специфические IgE. Для определения $slgE$ к аллергенам ядов перепончатокрылых наиболее распространенными и доступными являются метод иммуноферментного анализа (ELISA) и его усовершенствованные современные модификации (хемилюминесцентный и флюоресцентный анализы). Данные иммунологические методики основаны на взаимодействии определенного аллергена с определяемыми $slgE$ сыворотки крови пациента. Аллерген чаще всего адсорбирован на твердой фазе (полистерол, стрептавидин или целлюлоза), и при взаимодействии с $slgE$ пациента комплекс аллергена и $slgE$ соединяется с мечеными анти-IgE. В результате химического взаимодействия изменяются цветовой спектр или свечение, что фиксируется соответствующим регистратором (колориметром, люминометром или флюориметром).

В последние годы для клинической лабораторной диагностики разработана технология определения концентрации $slgE$ в сыворотке крови человека методом двухстадийного «capture»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) [20]. Отличие данного вида анализа от классических вариантов состоит в том, что для выявления $slgE$ используется двухстадийная последовательность их связывания. Вначале исследуемые образцы с $slgE$ инкубируют с растворами биотинилированных аллергенов, поверхность которых покрыта мышиными моноклональными антителами к IgE человека. Если в пробе имеется $slgE$, специфичный биотинилированному аллергену, то происходит одновременное связывание IgE с аллергеном и моноклональными антителами к IgE человека. Затем добавляется конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза связывается с биотинилированным аллергеном. Далее во время инкубации с раствором хромогена (тетраметилбензидин) в субстратном буфере происходит окрашивание раствора. Интенсивность окраски прямо пропорциональна количеству $slgE$.

Преимущество данной технологии по сравнению с классическим ИФА заключается в том, что в отличие от методики связывания аллергена на твердой фазе реакция связывания аллергена и $slgE$ происходит в жидкой среде, что увеличивает степень доступности аллергена для связи с IgE. Кроме того, данная жидкофазная методика легко адаптируется к автоматизированным системам постановки иммунологических анализов. К примеру, анализаторам Alisei Q.S. не требуются, как в случае с постановкой исследований на твердофазных дисках, специальные вошеры для процедуры промывки, они позволяют измерять оптическую плотность пробы на спектрофотометре при длине волны как 450 нм, так и 405 нм, что повышает точность анализа и расширяет диапазон определяемых concentra-

ций $slgE$ [20]. Классический ИФА и «capture»-технология определения $slgE$ имеют наибольшую актуальность для исследовательских и клинических лабораторий с невысокой проходимостью, а также для проведения скрининговых обследований населения ввиду относительной простоты выполнения и невысокой стоимости исследований.

Определение $slgE$ проводят чаще всего с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов. Использование экстрактов аллергенов зачастую приводит к увеличению как ложноположительных результатов из-за присутствия компонентов с перекрестной реактивностью, так и ложноотрицательных — из-за отсутствия или деградации основных аллергенных белков в экстракте. По опубликованным данным, чувствительность этих тестов составляет 60–95%, а специфичность — 30–95% [21].

В настоящее время активно развивающимся направлением лабораторной аллергологии является *компонентная*, или *молекулярная*, *аллергодиагностика*. Развитие и внедрение данного направления обусловлено прежде всего современными достижениями в области изучения точного аллергенного состава, в т. ч. состава различных ядов перепончатокрылых. Например, в яде *Apis mellifera* исследовано 12 различных аллергенов, в яде ос — 6, а в яде полест — 5 аллергенов. Актуальный и обновляемый аллергенный состав представлен на ресурсах WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Молекулярно-биологические подходы позволили подробно охарактеризовать отдельные молекулы различных ядов. Доказано, что аллергенная активность большинства ядов зависит от их третичной структуры (рис. 1).

В яде пчел идентифицировано более 100 белков и пептидов [22]. Состав яда подвержен сезонным колебаниям [23]. Молекулярная диагностика позволила провести грань между истинной аллергией и клинически незначимой реактивностью к перекрестным углеводным детерминантам (CCD) [24, 25]. Влияние отдельных молекул на тяжесть симптомов до конца еще не изучена [26]. В то же время доказано, что если в лечебных аллергенах для АСИТ не представлены некоторые молекулы, то эффективность подобной АСИТ будет минимальной в связи с интерференцией IgE-антител к клинически незна-

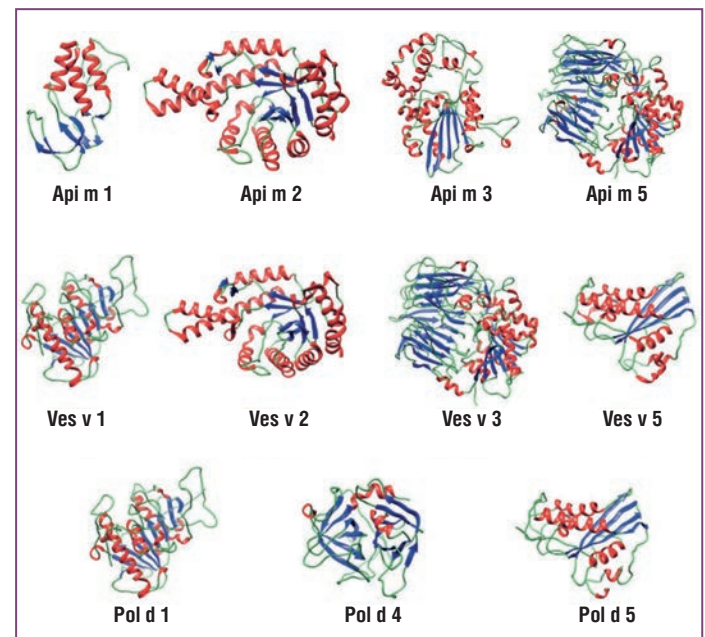


Рис. 1. Структуры аллергенов яда пчел, ос и полест

чимым аллергенам. Это особенно важно в тех случаях, когда пациент не смог однозначно идентифицировать «виновное» насекомое [26]. Правильный диагноз не всегда возможен из-за ограничений кожных тестов.

В последние годы достигнут значительный прогресс в идентификации аллергенов яда ос. Аллергены яда ос включают фосфолипазу A1 (Ves v 1), гиалуронидазу (Ves v 2.0101) и антиген 5 (Ves v 5), белок неизвестной функции, но в значительном количестве содержащийся в яде [27]. Недавно в яде ос была идентифицирована вторая неактивная гиалуронидаза (Ves v 2.0201), несущая инактивирующие мутации в активном участке фермента, и, по-видимому, она является преобладающим аллергеном [25, 28]. Достигнут значительный прогресс в изучении белковых последовательностей минорных аллергенов. Недавно были идентифицированы гены дипептидилпептидазы IV (DPP IV) в яде пчел (Ari m 5) и ос (Ves v 3). DPP IV (молекулярный вес 100 кДа) — новый класс гомологичных и перекрестно-реактивных ферментов перепончатокрылых [29]. Кроме того, виллогенины Ari m 12 и Ves v 6 (молекулярный вес 200 кДа) были описаны как новая пара кросс-реактивных паналлергенов яда пчел и ос.

В настоящее время рекомбинантные стратегии позволяют правильно выявить аллергены, лишенные перекрестной реактивности к углеводным детерминантам [26]. Кроме того, доказано, что комбинация 6 аллергенов (Ari m 1–5, 10) позволила повысить диагностическую чувствительность приблизительно до 95% для пациентов с аллергией к яду пчел. Выявлено, что 74% пациентов сенсibilизированы более чем к одному аллергену [26]. В недавнем исследовании молекулярная диагностика с использованием аллергенов Ari m 1, Ari m 2 и Ari m 4 выявила высокую распространенность сенсibilизации к Ari m 4 среди пациентов с аллергией к яду пчел, у этих пациентов наблюдались системные реакции во время проведения АСИТ с применением яда пчел [30]. Последующее проспективное исследование стратифицировало пациентов с аллергией к яду пчел в соответствии с их sIgE к Ari m 4 на 2 группы (<0,98 или >0,98 KU_A/л, кило-единиц на литр) и подтвердило более высокие уровни системных реакций во время проведения АСИТ в последней группе. Кроме того, эта группа харак-

теризовалась высокой исходной кожной реактивностью, повышенными уровнями sIgE и более стойкими ответами при внутрикожном тестировании во время АСИТ [31].

При обследовании пациентов с аллергией на аллерген ос rVes v 6 был найден у 39% пациентов. Диагностическая чувствительность рекомбинантных аллергенов rVes v 5 и rVes v 1 достигает 92–98% [17, 32]. Поскольку rVes v 5 и rVes v 1 являются коммерчески доступными во многих странах, эта комбинация может быть полезной для исключения перекрестной чувствительности к углеводным детерминантам CCD. Тем не менее rVes v 1 и rVes v 5 не смогли диагностировать у 2–8% пациентов с установленной аллергией [32].

Комбинации рекомбинантных антигенов (rVes v 1, 2, 3, 5) могут дополнительно увеличивать чувствительность обычных анализов к яду ос до 100% [33]. Исследование, использующее систему ImmunoCAP, в случае двойной позитивности к яду пчел и ос показало, что ни один из 27 пациентов с убедительным анамнезом анафилаксии к осам, но уровнем sIgE ниже 0,35 МЕ/л не проявил сенсibilизацию к рекомбинантным аллергенам ос rVes v 1, 2, 5 и только у одного пациента выявили сенсibilизацию к rVes v 3, скорее всего, из-за перекрестной реактивности к Ari m 5 [34].

У пациентов с подтвержденным анамнезом, с отрицательными лабораторными тестами добавление рекомбинантного аллергена Ves v 5 к экстракту яда позволило повысить диагностическую значимость теста с 42,1 до 84% [17, 33, 35]. Этот rVes v 5 на платформе ImmunoCAP был введен для рутинной диагностики с 2012 г. В случае двойной позитивности к яду пчел и ос обнаружение IgE к рекомбинантным аллергенам Ari m 1, Ves v 1 и Ves v 5 позволит разграничить первичную сенсibilизацию и перекрестную сенсibilизацию к углеводным детерминантам [32, 35].

ЛАТЕНТНАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Распространенность сенсibilизации (выявляется положительным кожным тестом и/или обнаружением sIgE в сыворотке) у пациентов без предшествующих клинических симптомов достигает 9,3–28,7% [5]. Надежные данные о бессимптомной сенсibilизации к рекомбинантным аллергенам ядов пока не получены. Однако риск развития системных реакций у пациентов с бессимптомной сенс-

ГРУППА КОМПАНИЙ
АЛКОР БИО



**В КАЖДУЮ ЛАБОРАТОРИЮ,
ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА**

Реклама

Алкор Био – лидер российского рынка реагентов для диагностики аллергии *in vitro*. Компания предлагает **высокочувствительные наборы для количественного определения общего и специфических IgE** и более **770 наименований аллергенов** и их смесей, единственный российский производитель алергокомпонентов.

In vitro диагностика безопасна для пациента: не имеет противопоказаний, может проводиться при обострении аллергии, без отмены лечения.

192148, Россия, Санкт-Петербург, а/я 44
Тел.: +7 (812) 677-87-79, +7 (812) 677-21-65
www.alkorbio.ru, www.alkorbiogroup.ru

«АллергоИФА-специфические IgE»

Качество анализа обусловлено **современной технологией “capture”**, которая исключает перекрестные реакции, позволяет определять концентрацию и классы сенсibilизации, даёт высокую корреляцию с «золотым стандартом» алергодиагностики. Реагенты аттестованы по международному стандарту, что гарантирует стабильно точный результат.

Свободный выбор аллергенов из широкого ассортимента:

- лекарственные, пищевые, эпидермальные, домашней и древесной пыли, инсектные, профессиональные, паразитарные, плесневые, клещевые, пыльцевые, их смеси
- **аллергокомпоненты** используются для контроля АСИТ, оценки перекрестных взаимодействий
- длительный срок хранения — **18 месяцев**

Вы можете автоматизировать исследования с помощью анализатора «Alisei Q. S.»

билизацией невелик (5,3% в недавнем исследовании [36] и 10–15% в более ранних исследованиях [37]). Кроме того, увеличение сывороточных уровней sIgE после ужаления не является показателем риска развития клинически значимой гиперчувствительности.

Наиболее широкое распространение в нашей стране молекулярная аллергодиагностика получила благодаря внедрению непрямо́й иммунофлуоресценции (технология UniCAP System) с применением отдельных очищенных или полученных рекомбинантным путем аллергических молекул и скрининговой полуколичественной коммерческой системы анализа ImmunoCAP ISAC (Швеция) [38]. ISAC — технология чипов с иммобилизованными аллергенами и их компонентами на твердой фазе. Однако следует отметить, что в настоящее время активными разработками в области молекулярной аллергологии занимаются и отечественные производители. Так, для диагностики аллергии к яду перепончатокрылых группой российских компаний разработаны и внедрены в клиническую практику аллергические компоненты яда *Apis mellifera* k203 nApi m1 Фосфолипаза A2 и i12 nApi m 4 Мелиттин для применения совместно с тест-системой «АллергоИФА- sIgE».

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ТЕСТЫ *IN VITRO*

Определение sIgE к аллергенам ядов перепончатокрылых является важнейшим, но не единственным диагностическим решением. Известно, что содержание IgE в сыворотке не всегда коррелирует с истинным содержанием специфических антител в организме вследствие высокой тропности молекул IgE к эффекторным клеткам. В сенсibilизированном организме IgE могут находиться в периферической крови в свободном виде или фиксироваться на тучных клетках и базофилах. Контакт антитела с клеткой осуществляется путем связывания молекулы IgE с высокоаффинным клеточным мембранным рецептором FcεRI. При перекрестном реагировании FcεRI с IgE и соответствующим аллергеном в клетке запускается каскад биохимических реакций, в результате которых наступает ее активация. При этом происходит дегрануляция клетки с выбросом наружу биологически активных веществ, что вызывает развитие воспалительной реакции и приводит к формированию клинических признаков аллергии.

Дополнительным направлением диагностики является проведение провокационных клеточных тестов *in vitro* с определением медиаторов аллергического воспаления или маркеров активации и дегрануляции эффекторных клеток. Данные методы позволяют не только более углубленно изучить IgE-опосредованную реактивность, но и выявить другие типы аллергического ответа.

Для оценки реакции клеток-эффекторов на специфический аллерген используются тест активации базофилов и система проточной цитофлуориметрии.

При IgE-специфической дегрануляции базофилов происходит встраивание мембраны гранул в поверхностную мембрану клетки, что отражается в появлении в плазмалемме молекул CD63, а также повышается экспрессия поверхностных активационных молекул CD203c [39]. Добавление аллергена к клеткам крови в условиях *in vitro* имитирует процессы, происходящие в сенсibilизированном организме, и, пользуясь методом проточной цитофлуориметрии, можно зарегистрировать экспрессию маркеров дегрануляции или активации на базофилах [40].

Анализ содержания CD203c позволяет охарактеризо-

вать интактные и активированные базофилы при IgE-независимом ответе у сенсibilизированных пациентов. Таким образом, данным методом может оцениваться вероятное наличие не-IgE-опосредованной реакции, т.е. активации базофилов и неспецифической либерации медиаторов посредством триггерных механизмов.

Частота встречаемости не-IgE-опосредованной реакции на яд *Hymenoptera*, по разным источникам, варьирует от 6 до 18%. Так, при обследовании 307 жителей Европы с анамнестическими данными аллергии к яду *Hymenoptera* у 99 пациентов были отрицательные кожные тесты, и у 56 из них не выявлены специфические IgE. То есть, вероятнее всего, у 18% (n=307) имеет место не-IgE-опосредованная реактивность [41]. По нашим собственным данным, в группе пациентов (n=55) с анамнестическими данными аллергических реакций к яду перепончатокрылых у 29% больных не обнаружены специфические IgE, а при проведении теста базофильной активации выявлена только слабая экспрессия активационной молекулы CD203c и отсутствие экспрессии CD63. Это позволило предположить у данной группы развитие не-IgE-опосредованной реактивности [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярная аллергодиагностика позволяет лучше понять сложность сенсibilизации и перекрестной реактивности при гиперчувствительности к яду насекомых. Кроме того, компонентная аллергодиагностика позволяет идентифицировать биомаркеры, которые могут использоваться для стратификации риска при АСИТ. Знание молекулярного состава различных лечебных аллергенов позволит подобрать препараты для АСИТ в соответствии с индивидуальными профилями сенсibilизации, по принципу персонализированной медицины. Но, несмотря на значительные достижения в области аллергодиагностики, в т.ч. молекулярной, верификация аллергии к яду перепончатокрылых остается не до конца решенной проблемой, требуется дальнейшее совершенствование и более широкое внедрение методов лабораторной диагностики.

Перспективным направлением является совмещение молекулярных и клеточных методов, т.е. использование натуральных и рекомбинантных компонентов аллергенов для стимуляции эффекторных клеток. Также необходима разработка единых унифицированных алгоритмов и протоколов обследования пациентов с аллергией к яду перепончатокрылых.

Литература

1. Станек В.Я. Иллюстрированная энциклопедия насекомых. Прага: Артрия; 1977. [Stanek V.Y. Illustrated Encyclopedia of insect. Prague: Arthria; 1977 (in Russ.).]
2. Мамаев Б.М. Определитель насекомых европейской части СССР. М.: Просвещение; 1976. [Mamaev B.M. The determinant of insects of the European part of the USSR. M.: Prosveschenie; 1976 (in Russ.).]
3. Пыцкий В.И., Андрианова Н.В., Артамасова А.В. Аллергические заболевания. М.: Медицина; 1984. [Pitskiy V.I., Andrianova N.V., Artamonova A.V. Allergic diseases. M.: Medicine; 1984 (in Russ.).]
4. Захваткин Ю.А. Курс общей энтомологии. М.: Колос; 2001. [Zakhvatkin Y.A. Course of General entomology. M.: Kolos; 2001 (in Russ.).]
5. Bilo M.B., Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin. Exp Allergy. 2009;39:1467–1476.
6. Шве́ц С.М. Аллергические реакции на яд жалящих насекомых. Российский аллергологический журнал. 2004;3:9–18. [Shvets S.M. Allergic reactions to the venom of stinging insects. Russian allergological journal. 2004; 3:9–18 (in Russ.).]
7. Bilo B.M., Bonifazi F. Epidemiology of insect-venom anaphylaxis. Curr. Opin. Allergy Clin Immunol. 2008;8:330–337.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Антигистаминные препараты 2-го поколения при аллергическом рините: опыт реальной клинической практики

К.м.н. О.С. Бодня, профессор Н.М. Ненашева

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости аллергическим ринитом (АР). Симптомы ринита оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов. За последние 4 года разработаны новые международные руководства по диагностике и лечению АР, которые помогли существенно улучшить ведение пациентов с данной нозологией. Создана новая концепция ступенчатой терапии АР на основе контроля клинических симптомов заболевания. Для оценки результатов лечения и упрощения мониторинга заболевания предложено использовать практический контроль ринита. Следуя алгоритму терапии АР в зависимости от тяжести симптомов, антигистаминные препараты 2-го поколения в качестве стартовой терапии следует назначать всем пациентам с легкими симптомами АР, а также тем пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами, у которых заложенность носа не является ведущим симптомом.

Ключевые слова: ARIA, фенотипы, аллергический ринит, ступенчатая терапия, контроль ринита, антигистаминные препараты, цетиризин, Зиртек.

Для цитирования: Бодня О.С., Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты 2-го поколения при аллергическом рините: опыт реальной клинической практики. РМЖ. 2019;3:45–50.

ABSTRACT

Second generation antihistamines in allergic rhinitis: experience of real clinical practice

O.S. Bodnya, N.M. Nenashева

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The results of recent research indicate an increase in allergic rhinitis (AR) morbidity. Rhinitis symptoms have a pronounced negative impact on the health-related quality of life of patients. Over the last 4 years, new international guidelines for the diagnosis and treatment of AR have been developed, which have helped to significantly improve the management of patients with this nosology. A new concept of step-by-step AR therapy has been developed based on the control of clinical symptoms of the disease. Practical rhinitis control has been proposed to evaluate treatment outcomes and simplify disease monitoring. Following the algorithm of AR therapy depending on the severity of symptoms, 2nd generation antihistamines should be administered as a starting therapy to all patients with mild AR symptoms, as well as patients with moderate and severe symptoms in the absence of dominance of "stuffy nose".

Keywords: ARIA, phenotypes, allergic rhinitis, step-by-step therapy, rhinitis control, antihistamines, cetirizine, Zyrtec.

For citation: Bodnya O.S., Nenashева N.M. Second generation antihistamines in allergic rhinitis: experience of real clinical practice. RMJ. 2019;3:45–50.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Хронический ринит представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа, поражающее около 10–30% взрослых и 40% детей, и стоит на 6-м месте среди наиболее частых хронических заболеваний. За последние 30 лет распространенность данного состояния в промышленно развитых странах резко возросла, в отношении других атопических состояний (например, астмы) отмечается схожая тенденция. Ринит ложится тяжелым бременем на экономику, связанные с ним прямые и не прямые расходы ежегодно составляют от 2 до 5 млрд долл. США [1], а количество пропущенных рабочих дней равно около 3,5 млн в год [2]. Одной из форм ринита является аллергический ринит (АР). Результаты исследований последних лет свидетельствуют о росте заболеваемости АР, особенно в странах с изначально низкой распространенностью. Распространенность подтвержденного диагноза

АР среди взрослого населения Европы варьирует от 17 до 28,5% [3], в России — от 12 до 24%. Симптомы АР оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов, нарушая не только повседневную активность, но и качество сна, что, в свою очередь, способствует усталости в течение дня и снижению когнитивных функций [4]. Объединенная рабочая группа по аллергологической практике и ее параметрам (Joint Task Force on Allergy Practice and Parameters) упоминает, что облегчение симптомов уменьшает негативное влияние ринита на повседневную жизнь пациентов. В исследовании L. Devyani et al. изучалось восприятие клинических симптомов и влияние АР на КЖ пациентами и их врачами [5]. Результаты подтвердили, что симптомы тяжело переносятся пациентами и снижают КЖ. Причем пациенты оценивали течение своего заболевания как более тяжелое, чем это представлялось врачам [6]. КЖ отрицательно коррелировало с количе-

ством симптомов, при этом персистирующий АР оказывал значительно большее негативное влияние на пациентов, чем интермиттирующий АР. Более 50% обследованных пациентов использовали 2 или более лекарственных препарата для лечения АР [6].

За последние 4 года были разработаны новые международные руководства по диагностике и лечению АР, которые помогли существенно улучшить ведение пациентов с данной нозологией. В 2015 г. был опубликован отчет PRACTALL «Фенотипы и эндотипы ринита: диагностика и лечение» [7], в котором впервые описаны и фенотипы, и эндотипы ринита, представлены подходы к диагностике и лечению ринита с учетом фенотипа и эндотипа, выработана концепция лечения, основанная на контроле клинической картины и охватывающая все подтипы ринита. Предложенная классификация, основывающаяся на фенотипе и эндотипе, способствует переходу к стратифицированной и персонализированной медицине в сфере лечения ринита. В 2016 г. основной документ, являющийся руководством по лечению АР, ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму), подвергся пересмотру [8]. Рекомендации разрабатывались в соответствии с методикой оценки достоверности доказательств и силы рекомендаций в области здравоохранения [9]. Рекомендации ARIA не являются обязательным стандартом терапии, они обеспечивают основу для рациональных решений клиницистов, дают рекомендации для типичных случаев, без учета уникальных индивидуальных обстоятельств, возникающих в реальной клинической практике. Важное замечание: рекомендации ARIA (2016) касаются прежде всего пациентов со среднетяжелым и тяжелым АР, ибо именно эти пациенты, как правило, включаются в клинические исследования, в то время как пациенты с легким АР часто не обращаются за медицинской помощью и сами справляются с симптомами, применяя безрецептурные препараты. Особое внимание эксперты уделили применению пероральных H_1 -антигистаминных и интраназальных H_1 -антигистаминных препаратов (АГП), интраназальных кортикостероидов (ИнКС) и антагонистов лейкотриеновых рецепторов и их комбинаций. В 2017 г. Европейская академия аллергологии и иммунологии опубликовала позиционный документ по неаллергическим ринитам (Non-Allergic Rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology), в котором также были рассмотрены фенотипы и эндотипы ринитов [10]. В 2018 г. были обновлены Российские клинические рекомендации по АР, основанные на современных международных руководствах [11].

СОВРЕМЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РИНИТОВ И АР

В соответствии с современными представлениями хронический ринит подразделяется на три основных клинических фенотипа: АР, инфекционный ринит и неаллергический, неинфекционный ринит, который, в свою очередь, представлен несколькими подтипами. Фенотипы и эндотипы не имеют четких границ, динамичны и перекрывают друг друга, к тому же способны переходить один в другой, что затрудняет четкое их разграничение (рис. 1).

Классификация на основе эндотипов (эндотип — патобиологический механизм, лежащий в основе формирования болезни) на сегодняшний момент условна и требует более четких характеристик и обновленных научных данных. Возможно, в будущем данная классификация в ка-



Рис. 1. Основные фенотипы хронического ринита

кой-то мере поможет объяснить наблюдаемую вариабельность клинических проявлений и ответа на проводимое лечение [12].

Классификация на основе фенотипов учитывает различные клинические критерии (возраст на момент начала заболевания, тяжесть, внешние проявления заболевания, провоцирующие факторы и пр.). Разрабатываются также все усложняющиеся кластерные подходы, однако в отличие от концепции фенотипирования бронхиальной астмы (БА) применительно к риниту многое требует доработки [13, 14]. Необходимость проведения и оптимизации именно кластерного анализа обусловлена растущим разнообразием выявляемых признаков и симптомов ринита, а также тем соображением, что каждая отдельная группа пациентов, видимо, по-разному реагирует на разные варианты лечения, и будущие перспективные виды лечения не станут исключением. Фенотипы учитывают тяжесть заболевания (легкое течение, умеренное, тяжелое, тяжелое сочетанное заболевание верхних дыхательных путей) [15], длительность течения (острое или хроническое, интермиттирующее или персистирующее) [16], временной паттерн (сезонное или длящееся круглый год), преобладающий симптом (ринорея или заложенность носа) [17], возможность контроля заболевания (поддается контролю или не поддается) [18], пусковой фактор, если он известен (аллерген, инфекционный агент, лекарственный препарат и пр.) [19–21], а также ответ на специфическое лечение (к примеру, ИнКС) [22]. Дополнительно учитывается коморбидная патология, имеющаяся у пациента (респираторная аллергия, риноконъюнктивит). Диагноз АР часто основывается на клинических симптомах и эмпирической эффективности АГП и ИнКС, однако верифицированный диагноз АР можно поставить, только проведя специфическое аллергологическое обследование, которое служит дифференциально-диагностическим приемом и в отношении неаллергического ринита. Следует помнить, что существует много различных видов неаллергических и неинфекционных ринитов: гормональный, медикаментозный, неаллергический эозинофильный, индуцированный пищей, ирритантный, атрофический, эмоциональный и идиопатический (вазомоторный) [12].

Экспертами был выделен особый фенотип АР — локальный аллергический ринит (ЛАР). Как показали результаты исследований последних лет, данный фенотип имеют свыше 47% (47,0–62,5%) больных с симптомами ринита, ранее диагностированного как неаллергический или идио-

патический [23]. ЛАР является формой АР с типичными клиническими симптомами и данными анамнеза, но отрицательными результатами кожных проб и отсутствием специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови. Такие клинические симптомы, как ринорея, чихание, зуд в носу и заложенность носа, типичны для ЛАР. Эти симптомы могут носить круглогодичный или сезонный характер. Диагностика ЛАР проводится с помощью назальных провокационных тестов с предполагаемыми причинно-значимыми аллергенами [24].

На сегодняшний день осталась неизменной классификация АР, в основе которой лежат длительность и тяжесть симптомов, она была предложена консорциумом ARIA, международными сообществами — Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), Всемирной организацией по аллергии (World Allergy Organization) (EAACI/WAO, ARIA 2008 и 2010 гг.). Кроме того, выделяют сезонный и круглогодичный аллергический ринит.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АР

Новая концепция лечения АР на основе контроля симптомов соответствует лечению БА. Для оценки результатов лечения и упрощения мониторинга заболевания используют практический контроль ринита (табл. 1). Следует помнить, что эти критерии относятся к последним 4 нед. до проведения консультации. Необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострение может повлиять на эффективность контроля ринита. Потребность в повышенном использовании симптоматических лекарственных препаратов указывает на отсутствие контроля, а любое отклонение от этих критериев указывает на отсутствие контроля и на необходимость перехода к следующему этапу алгоритма лечения. Клиническая оценка должна учитывать длительность отсутствия симптоматики с возможностью возвращения лечения на предыдущий этап алгоритма.

Хотя понятие «контроль ринита» означает главным образом отсутствие симптоматики, в настоящее время единое точное определение этого понятия отсутствует, поскольку выявление симптомов зависит от используемых методов (например, CARAT, RCAT, VAS для полной оценки назальных симптомов и пр.) [25–28]. Тем не менее подход с использованием понятия «контроль» весьма перспективен для рутинного лечения ринита и, в отличие от концепта «тяжесть», может применяться к пациентам,

уже получающим лечение [29]. Введен термин «препарат скорой помощи», такими препаратами являются назальные деконгестанты. Следует отметить, что увеличение используемых деконгестантов для купирования симптомов тоже свидетельствует об отсутствии контроля. Наконец, наличие сопутствующих заболеваний при рините также может препятствовать контролю ринита, поскольку от 10 до 40% больных ринитом страдают одновременно и астмой, а некоторые из них — одновременно синдромом ночного апноэ. Тяжесть и контроль всех этих заболеваний, очевидно, связаны с тяжестью и контролем ринита. Подход, включающий оценку контроля, должен стать практическим руководством в клинических условиях для всех пациентов с ринитом, независимо от фенотипа и эндотипа, и дополнить уже валидизированные сегодня инструменты оценки контроля ринита [30].

Для достижения контроля назальных симптомов предлагается терапия, состоящая из четырех ступеней [7, 11]. Каждая из них включает различные варианты фармакологической терапии в зависимости от выраженности симптомов АР. Принцип ступенчатого подхода к лечению АР, равно как и БА, заключается в увеличении объема терапии и переходе на ступень вверх (step-up) при отсутствии контроля симптомов АР и, напротив, снижении объема терапии и переходе на ступень вниз (step-down) в случае контролируемого уменьшения симптомов АР. При назначении терапии рекомендуется разработать индивидуальный план лечения пациента на основе принципов персонализированной медицины с учетом:

- 1) доминирующего или самого неприятного клинического симптома (симптомов) АР, имеющегося у пациента;
- 2) эндотипа воспаления (воспаление типа Th2, смешанное воспаление);
- 3) сопутствующих заболеваний (конъюнктивит, астма);
- 4) предпочтения пациента.

Согласительные документы рекомендуют, учитывая доказанную эффективность ряда лекарственных средств для лечения АР, а также различные пути введения препаратов и различные цели лечения, предоставить пациенту право активного участия в выработке одной из следующих стратегий первой линии для лечения АР (предварительно предоставив пациенту информацию об особенностях того или иного вида лечения). Пациент может выбрать по своему усмотрению пероральный или интраназальный способ введения лекарственных препаратов; вариант лечения с применением или без применения ИнКС; фармакологическое лечение и/или аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ).

ТЕРАПИЯ АР В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на наличие современных международных и российских согласительных документов по лечению пациентов с АР, в реальной клинической практике, к сожалению, терапия зачастую подбирается эмпирически, без учета клинических рекомендаций, тяжести клинических проявлений и предпочтений пациента. Мы сталкиваемся с тем, что изначально неправильно назначенная терапия АР, без учета тяжести клинической симптоматики, приводит к затягиванию лечебного процесса и усугублению тяжести заболевания, что неизбежно вызывает у пациента недоверие к лечению.

Примером может служить анализ 779 амбулаторных карт пациентов с хроническим ринитом, проведенный в нескольких поликлиниках Москвы в 2017 г. При формулировке диагноза лишь однократно был указан интермиттирую-

Таблица 1. Практический контроль ринита

Критерии контроля ринита	Контроль ринита
Симптоматика	Отсутствие клинической симптоматики (заложенности носа, ринорея, чихания, зуда, стекания отделяемого по задней стенке глотки)
Качество жизни	Отсутствие нарушений сна. Отсутствие ухудшения повседневной жизни (учебы, работы, досуга)
Объективные показатели	Нормальные показатели пикового инспираторного воздушного потока. Нормальные результаты пробы с закрытым ртом ¹ , (если доступны) показатели оценки открытости носовых ходов в пределах нормы

¹Пациента просят закрыть рот и в течение 30 с дышать только носом.

щий АР, а степень тяжести ринита была упомянута только дважды. Из 216 человек комплексное исследование выполнено у 6,5%, у 52,7% диагноз установлен эмпирическим путем. АГП назначались только 27,3% пациентов, причем 14% — в виде монотерапии. АСИГ проводилась крайне редко, у 1,9% пациентов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов получили 9,7% пациентов (совместно либо с АГП, либо с ИнКС). Лидирующие позиции занимали топические ГКС — 77,8% случаев, причем в 64% — в виде монотерапии. При неаллергическом рините (563 человека) ИнКС получали 77,4%, АГП — 7,5%, монтелукаст — 3,7%, хирургическое лечение — 4,8%. Отмечаются оригинальные методы терапии в виде местных антибиотиков, гомеопатических препаратов, бактериальных лизатов. У пациентов с АР выявлено нарушение схемы ступенчатой терапии [31].

Роль антигистаминных препаратов в терапии АР

Среди препаратов для лечения АР наиболее широко используются пероральные АГП 2-го поколения (АГП 2). Заметим, что ни в одном согласительном документе для лечения АР не рекомендованы АГП 1-го поколения. АГП 2 не только блокируют H_1 -гистаминовые рецепторы, но и подавляют продукцию гистамина и других медиаторов поздней фазы аллергического ответа, с чем связано их противовоспалительное действие. Благодаря этим и другим фармакокинетическим преимуществам современных (высокая степень сродства к H_1 -рецепторам, быстро наступающий и длительный эффект, отсутствие тахифилаксии, высокий профиль безопасности) АГП 2 предпочтительны при лечении АР. АГП 2 относятся к лекарственным средствам первой ступени, назначаются при первых проявлениях заболевания и применяются в виде монотерапии или в комбинации с другими медикаментозными средствами, такими как топические ГКС [32]. На сегодняшний момент на фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов данной группы, как оригинальных, так и дженериков. Чем руководствуются врачи при назначении терапии? Исследование P. Demoly et al. [33] было предпринято с целью выявления основных критериев, определяющих выбор конкретного АГП 2 аллергологами в лечебных учреждениях Франции. В исследование включали пациентов, страдающих АР или риноконъюнктивитом, за которыми наблюдали в течение 30 дней после назначения монотерапии АГП 2. Участвовали лишь те пациенты, которые, по мнению врача, могли получить пользу от терапии АГП 2.

Основное внимание уделялось выявлению критериев, основываясь на которых врач делал выбор в пользу назначения того или иного перорального АГП. Врача просили выбрать и ранжировать по важности три основных критерия из следующего списка: эффективность, быстрота наступления эффекта, длительность эффекта, общая переносимость, отсутствие кардиотоксических эффектов, отсутствие седативного действия, отсутствие усталости, отсутствие сухости во рту, фармакокинетические характеристики, безопасность для пациентов группы риска, удобство лекарственной формы. Врач указывал также основную причину отказа от прежнего лечения (не подходит для пациентов группы риска, неудобная лекарственная форма, недостаточная эффективность, несочетаемость лекарственных препаратов, плохая переносимость). Второстепенными целями явились оценка эффективности и переносимости вновь назначенного АГП 2 и характеристика профиля пациентов, лучше всего реагирующих на это лечение.

Пациентам предлагали самостоятельно заполнять опросник в начале исследования: ежедневно в течение первых 10 дней нового лечения и в конце периода наблюдения. Регистрировали и анализировали данные об эффективности, переносимости, безопасности и характере реакции на лечение, а также удовлетворенность пациента лечением.

237 аллергологов включили в исследование 1080 пациентов с АР от умеренной степени до тяжелой (82,0%). Чаще всего в качестве основания при выборе конкретного АГП 2 указывалась его ожидаемая эффективность (85,3%) (рис. 2). Среднее время до излечения от носовых или глазных симптомов составляло 6 дней, и у 78,2% пациентов в течение этого срока проявлялся значимый эффект. Наличие конъюнктивита оказалось достоверно связано с более быстрым ответом на терапию. В конце периода наблюдения удовлетворение результатом лечения было выше у пациентов, перешедших на эту терапию с прежней (87,5%), чем у пациентов, которым терапия была назначена впервые (78,8%).

Таким образом, основной причиной в пользу выбора нового лечения была его ожидаемая эффективность, а основной причиной прекращения ранее назначенного лечения — отсутствие эффекта.

Один из критериев включения в исследование состоял в том, что пациенту по решению врача назначалась монотерапия пероральным АГП 2. В соответствии с рекомендациями ARIA лишь пациенты с легкими симптомами АР могли соответствовать этому критерию. Однако большинство пациентов в данном исследовании имели АР умеренной или тяжелой степени тяжести. Это наблюдение согласуется с результатами срезового опросного исследования, проведенного во Франции [34], и подтверждает тот факт, что в реальной клинической практике врачи назначают АГП как лечение первой линии, не учитывая тяжесть симптоматики АР. В целом 8–9 пациентов из 10 заявили, что они удовлетворены лечением пероральным АГП 2 и отметили достоверное улучшение КЖ во время лечения.

Итак, опыт применения АГП 2 при АР показал основные характеристики этой группы фармакологических средств, которые соответствуют предъявляемым требованиям: высокая клиническая эффективность в отношении симптомов интермиттирующего и персистирующего АР; способность подавлять глазные симптомы; эффективность у детей и пожилых лиц; отсутствие тахифилаксии при длительном при-

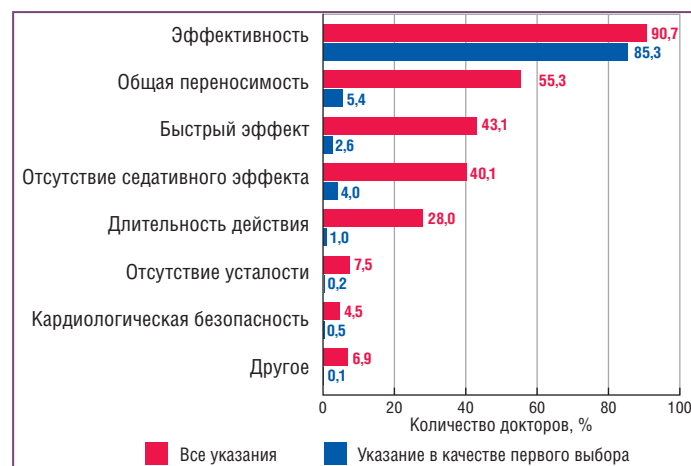


Рис. 2. Критерии назначения АГП 2 для лечения АР в реальной клинической практике, указанные врачами-аллергологами (адаптировано из [33])

**ШОКОЛАД:
ЗУД**

**ПЫЛЬ:
ЧИХАНИЕ**

**ШЕРСТЬ:
ПОКРАСНЕНИЕ
ГЛАЗ**

**ПЫЛЬЦА:
ЗАЛОЖЕННОСТЬ
НОСА
И СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ**

**ЦИТРУСОВЫЕ:
НАСМОРК**

**6 СИМПТОМОВ
АЛЛЕРГИИ —
ОДИН ЗИРТЕК®**



RU-P-ZI-ALY-1900042

ЗИРТЕК®, цетиризин. Регистрационный номер: ПН014186/01-05.06.18 – таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПН011930/01-03.07.17 – капли для приема внутрь. Показания: для облегчения назальных и глазных симптомов круглогодичного и сезонного аллергического ринита и аллергического конъюнктивита: зуд, чиханья, заложенности носа, ринореи, слезотечения, гиперемии конъюнктивы; симптомов хронической идиопатической крапивницы. Противопоказания: повышенная чувствительность к цетиризину, гидроксизину или производным пиперазина, а также другим компонентам препарата; терминальная стадия почечной недостаточности; детский возраст до 6 лет (для формы таблетки); детский возраст до 6 месяцев для формы капель; беременность; наследственная непереносимость галактозы, недостаток лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. С осторожностью: хроническая почечная недостаточность (требуется коррекция режима дозирования); пациенты пожилого возраста (при возрастном снижении клубочковой фильтрации); эпилепсия и пациенты с повышенной судорожной готовностью; пациенты с предрасполагающими факторами к задержке мочи; детский возраст до 1 года для формы капель (детям в возрасте от 6 до 12 месяцев строго по назначению врача и под строгим медицинским контролем), период грудного вскармливания. Побочное действие: частота 1.0% и выше: утомляемость, головокружение, головная боль, боль в животе, сухость во рту, тошнота, сонливость, фарингит. Полный список побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Способ применения и дозы для формы таблетки: Дети старше 6 лет и взрослые: одна таблетка 10 мг 1 раз в сутки. Иногда начальной дозы 5 мг может быть достаточно, если это позволяет достичь удовлетворительного контроля симптомов. Способ применения и дозы для формы капель: дети от 6 до 12 мес по назначению врача и по строгим медицинским контролем; 2,5 мг (5 капель) 1 раз в день; от 1 года до 6 лет 2,5 мг (5 капель) 2 раза в день; от 6 до 12 лет 5 мг (10 капель) 2 раза в день; старше 12 лет 10 мг (20 капель) 1 раз в день. Перед применением препарата Зиртек, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. ООО ЮСБ Фарма: Москва, 105082, Переведеновский пер., д.13, стр. 21; Тел.: +7 (495) 644 3322; Факс: +7 (495) 644 3329; E-mail: medinfo.rus@ucb.com

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

менении; отсутствие нежелательных побочных эффектов; улучшение КЖ больных.

Одним из препаратов, наиболее полно удовлетворяющих этим требованиям, является цетиризин (например, оригинальный препарат **Зиртек®**). Препарат был создан в 1987 г. и стал первым оригинальным высокоизбирательным блокатором H_1 -рецепторов на основе фармакологически активного метаболита ранее известного АГП 1-го поколения — гидроксизина. До настоящего времени цетиризин остается эталоном противогистаминного и противоаллергического действия, используется для сравнения при разработке новейших антигистаминных и противоаллергических средств. Препарат является селективным АГП 2, обладает высокой аффинностью к H_1 -гистаминовым рецепторам. Цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает противовоспалительное и противовоспалительное действие, уменьшает заложенность носа. Важнейшей целью фармакотерапии АР является 24-часовой контроль симптомов заболевания при однократном суточном приеме. Цетиризин соответствует этому требованию: эффект продолжается более суток [35].

Применять цетиризин можно длительно, при необходимости в течение нескольких месяцев [36, 37]. Цетиризин обладает всеми положительными свойствами АГП 2, а кроме того, характеризуется некоторыми особенностями. По сравнению с некоторыми другими известными АГП 2 цетиризин имеет низкий объем распределения (0,5 л/кг), обеспечивая, таким образом, больший охват H_1 -рецепторов и высокое противогистаминное действие [38]. Выраженная противогистаминная активность цетиризина также связана с его высоким сродством к H_1 -рецепторам, которое значительно выше, чем у лоратадина и эбастина [39, 40].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в параллельных группах, цетиризин сравнивали с лоратадином и плацебо у больных с симптомами сезонного АР, которые были подвергнуты контролируемому воздействию аллергена — пыльцы полынолистной амброзии в концентрации, встречающейся в природных условиях (средний уровень пыльцы амброзии 3480 ± 350 частиц/ m^3). Исследование включало 2 периода воздействия (от 5,5 до 6,5 ч и более 2 дней), предпринятых до появления вызванных применением пыльцы симптомов АР (до 6 экспозиций). Пациенты получали 1 р./день 10 мг цетиризина ($n=67$), 10 мг лоратадина ($n=67$) или плацебо ($n=68$). Эффективность терапии оценивалась по шкалам общего комплекса симптомов (total symptom complex, TSC) и основного комплекса симптомов (major symptom complex, MSC). Симптомы оценивали каждые полчаса на протяжении всего исследования. В группе цетиризина было отмечено среднее снижение показателя TSC в целом на 36,7% в сравнении с 15,4% в группе лоратадина и 12,0% в группе плацебо ($p<0,01$). В группе цетиризина также зарегистрировано снижение показателя MSC в целом на 37,4% (на 14,7% в группе лоратадина и на 6,7% в группе плацебо, $p<0,01$). Начало действия препаратов регистрировалось по снижению показателей TSC и MSC в течение 1 ч для цетиризина ($p<0,02$) и в течение 3 ч для лоратадина ($p<0,03$). Побочные эффекты были схожи во всех группах, самым частым побочным эффектом явилась головная боль.

Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что при контролируемом воздействии аллергена цетиризин высокоэффективен в контроле симптомов сезонного АР, обеспечивая более высокую клиническую эффектив-

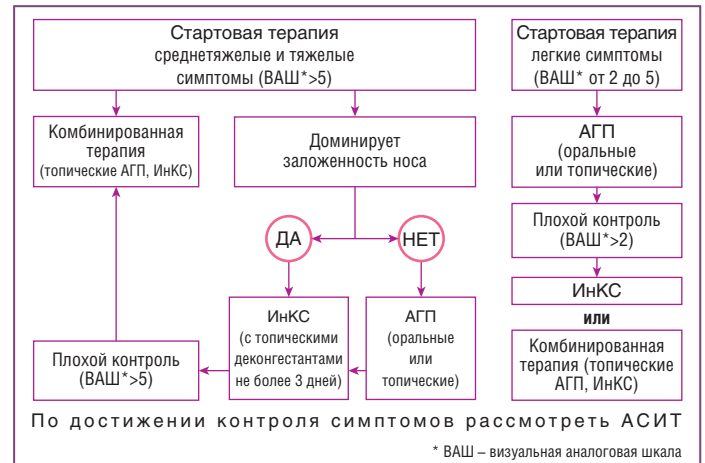


Рис. 3. Алгоритм терапии АР в зависимости от тяжести симптомов [30]

ность, чем плацебо и лоратадин, и при этом хорошо переносится пациентами [41].

Интересным является метаанализ 13 различных исследований, целью которого являлась оценка сомнолентного эффекта цетиризина 10 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте 6 лет и старше. Был проведен поиск в базах данных рандомизированных контролируемых исследований цетиризина, опубликованных до 2015 г. Метаанализ показал, что цетиризин в дозе 10 мг/день не оказывает сомнолентного эффекта по сравнению с плацебо [42].

Следуя алгоритму терапии АР в зависимости от тяжести симптомов, предложенному нами (рис. 3) [30], АГП 2 в качестве стартовой терапии следует назначать всем пациентам с легкими симптомами АР, а также тем пациентам со среднетяжелыми и тяжелыми симптомами, у которых заложенность носа не является ведущим симптомом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание четких алгоритмов диагностики, лечения и профилактики аллергического ринита, использование современных международных и российских клинических рекомендаций способствуют преодолению трудностей и неудач в лечении.

Литература

1. Reed S.D., Lee T.A., McCrory D.C. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. *Pharmacoeconomics*, 2004; 22(6):345–361.
2. Mahr T.A., Sheth K. Update on allergic rhinitis. *Pediatr. Rev.*, 2005; 26(8):284–289.
3. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin. Exp. Allergy*. 2012;42(2):186–207.
4. Bielory L. Update on ocular allergy treatment. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2002; 3(5):541–553.
5. Devyani L., Corey J.P. Vasomotor rhinitis update. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2004;12(3):243–247.
6. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007;62(suppl. 85):9–16.
7. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494.
8. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines — 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
9. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64:383–394.
10. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C. et al. Non-Allergic Rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе

К.м.н. Э.В. Чурюкина

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) — широко распространенное заболевание, значительно влияющее на качество жизни. В статье изложены проблемные вопросы АР с учетом последних международных и национальных согласительных документов. Акцент сделан на интраназальные кортикостероиды (ИНКС), которые рекомендованы в качестве первой линии терапии при среднетяжелой и тяжелой форме АР, а также при отсутствии эффекта от проводимой терапии на первой ступени лечения. Освещены фармакологические особенности, механизм действия, указан терапевтический индекс современных ИНКС. Максимальный терапевтический индекс, отражающий максимальную эффективность и минимальное количество нежелательных явлений при лечении АР, выявлен у мометазона фуората (содержится в единственном отечественном препарате — назальном спрее Нозефрин®). Описаны данные проспективного открытого наблюдательного несравнительного исследования по оценке эффективности, переносимости и безопасности российского назального спрея Нозефрин® у больных сезонным АР (n=55). Установлены хорошая клиническая эффективность и безопасность назального спрея Нозефрин® в монотерапии, подтвержденная как объективными данными, так и субъективной оценкой пациентов.

Ключевые слова: аллергический ринит, интраназальные кортикостероиды, терапевтический индекс, мометазона фуорат, Нозефрин®.

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

ABSTRACT

Role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage

E.V. Churyukina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Allergic rhinitis (AR) — a widespread disease that significantly affects the quality of life. The issues of AR are considered taking into account the latest international and national conciliation documents. Emphasis is made on intranasal corticosteroids (ICS), which are recommended as the first line of therapy in the moderate and severe form of AR, as well as in the absence of therapy effects on the first stage of treatment. The mechanism of action, pharmacological peculiarities, therapeutic index of modern ICS are presented. The maximum therapeutic index showing the maximum efficacy and the minimum number of adverse events in the treatment of AR was revealed in the mometasone furoate (it is contained in the only domestic drug — nasal spray Nosefrin®). The data of the prospective open observational non-comparative study on the efficacy, tolerability and safety assessment of the nasal spray Nosefrin® in patients with seasonal AR (n=55) are described. Good clinical efficacy and safety of Russian nasal spray mometasone furoate Nozefrin® in monotherapy was established, confirmed both by objective data and subjective assessment of patients themselves.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal corticosteroids, therapeutic index, mometasone furoate, Nosefrin®.

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

Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием, в мире им страдают 615 млн человек всех возрастов [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32% в России — 10–24% [1]. Несмотря на то, что АР не относится к жизнеугрожающим заболеваниям, он служит причиной значительного снижения качества жизни больных, нарушения сна, когнитивных функций (обучения, профессиональной деятельности), эмоциональной сферы [3]. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями.

Так, АР является фактором риска развития бронхиальной астмы (БА), а симптомы ринита наблюдаются у 88% больных БА [3]. Важность проблемы АР, помимо его взаимосвязи с БА, обусловлена его тесной связью с заболеваниями ЛОР-органов, такими как острый и хронический риносинусит, экссудативный средний отит [4, 5].

АР характеризуется иммунологически обусловленным (как правило, IgE-опосредованным) воспалением слизистой оболочки полости носа, вызванным причинно-значимым аллергеном и клинически проявляющимся ежедневно на протяжении не менее часа двумя и более симптомами:

обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, частым чиханием и, нередко, аносмией [1, 3]. Заболевание может сопровождаться также экстраназальными симптомами (глазными, головной болью, гипоксией, постназальным затеком, кашлем и т. д.) [3].

Причиной АР являются экзоаллергены: пыльцевые, бытовые, эпидермальные, грибковые.

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В зависимости от *этиологического фактора* выделяют сезонный, круглогодичный (бытовой), профессиональный АР [1]. Сезонный АР (САР) возникает при сенсибилизации (повышенной чувствительности) к пыльцевым и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Cladosporium*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Aspergillus* и др. Круглогодичный АР (КАР) обусловлен сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*), библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, аллергенам плесневых грибов, тараканов, пищевых продуктов и др. [6–9].

Классификация международных согласительных документов по АР [1] предлагает разделять АР по *характеру течения* на интермиттирующий АР (ИАР), при котором симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году, и персистирующий АР (ПАР), при котором симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед. в году [3]. При этом ИАР и ПАР не являются эквивалентами САР и КАР.

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

За последнее десятилетие принят ряд международных и национальных согласительных документов [1, 3, 10], согласно которым лечение АР обязательно включает проведение мероприятий по элиминации причинно-значимого аллергена, рациональную фармакотерапию, иммунотерапию, образовательные программы для пациентов [3, 10, 11]. Согласно новой парадигме целью лечения АР является полный контроль симптомов заболевания [1, 3]. В лечении АР предусмотрена 4-ступенчатая терапия, основанная на контроле симптомов [1]. Критерии контроля оценивают за последние 4 нед., любое отклонение рассматривается как утрата контроля. В этом случае может быть применена терапия step-up (ответ оценивают в течение 2 нед., если нет ответа, переходят на следующую ступень) [3].

Основу фармакотерапии АР составляют системные и интраназальные H_1 -блокаторы II поколения (антигистаминные препараты — АГП) — препараты первого выбора

у пациентов с легкими симптомами САР и КАР, а также топические интраназальные кортикостероиды (ИнкС), назначаемые при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания и при отсутствии эффекта от проводимой терапии на первой ступени лечения [1, 3, 8, 12–17] (табл. 1).

Место ИнкС в лечении аллергического ринита

С начала 1970-х гг. ИнкС зарекомендовали себя как эффективное средство лечения АР. ИнкС могут быть использованы как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными АГП [18]. Кохрейновский метаанализ показал, что при длительном применении ИнкС имеют преимущество над АГП [19]. Рекомендации специалистов из США и большинства европейских государств определяют ИнкС как первую линию терапии при среднетяжелом и тяжелом АР [1, 3]. В 2017 г. экспертная группа внесла изменения в международный согласительный документ ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму). Изменения коснулись фармакотерапии АР. Так, указано, что при САР: рекомендуется комбинация ИнкС и перорального АГП или монотерапия ИнкС; комбинация ИнкС и интраназального блокатора H_1 -гистаминового рецептора предпочтительней, чем монотерапия последним; рекомендуется либо антагонист лейкотриеновых рецепторов, либо пероральный АГП [3]. При КАР: предпочтительней терапия ИнкС, чем комбинация ИнкС с пероральным АГП; пероральный АГП предпочтительней антагониста лейкотриеновых рецепторов [3]. Общие рекомендации по лечению пациентов с САР и КАР: рекомендуется комбинация ИнкС и интраназального АГП или ИнкС; предпочтительней терапия ИнкС, чем введение интраназального АГП; рекомендуется введение либо интраназального, либо перорального АГП [3].

Механизм действия постоянно изучается. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что глюкокортикостероиды (ГКС) воздействуют практически на все этапы патогенеза АР [20, 21]. Их терапевтический эффект при АР связывают, прежде всего, с противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. Преимуществом ИнкС перед пероральными кортикостероидами является минимальный риск системных побочных эффектов на фоне адекватных концентраций активного вещества в слизистой оболочке носа, позволяющих контролировать симптомы АР, как назальные, так и глазные [21, 22]. Последнее обусловлено торможением назоокулярного рефлекса за счет выраженной локальной противовоспалительной активности интраназальных стероидов [22].

ИнкС обладают высокой эффективностью, быстротой наступления и продолжительностью лечебного действия,

Таблица 1. Сравнительная характеристика лекарственных средств для лечения АР [17]

Симптом	Пероральные АГП	Интраназальные АГП	ИнкС	Интраназальные деконгестанты	M-холиноблокаторы (ипратропия бромид)	Кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	++	+
Чиханье	++	++	+++	0	0	+
Зуд	++	++	+++	0	0	+
Заложенность носа	+	+++	+++	++++	0	+
Конъюнктивит	++	+++	++	0	0	+++
Начало действия	1 ч	15 мин	12 ч	5–15 мин	15–30 мин	15–30 мин
Длительность	12–24 ч	6–12 ч	6–12 ч	3–6 ч	4–8 ч	2,6 ч

Примечание. Степень эффекта — от + (минимальный эффект) до ++++ (максимальный эффект); 0 — отсутствие эффекта.

Таблица 2. Дозы и режимы применения препаратов современных ИнКС [25]

Препарат	Дозировка, мкг	Дозы для взрослых	Дозы для детей
Препараты с низкой биодоступностью			
Циклесонид*	50	2 дозы в каждый носовой ход 1 р./сут	2 дозы в каждый носовой ход 1 р./сут
Флутиказона фуруат	27,5	1–2 дозы в каждый носовой ход 1 р./сут	С 2 лет: 1 доза (при необходимости 2 дозы) в каждый носовой ход 1 р./сут (максимальная суточная доза 55 (110) мкг)
Флутиказона пропионат	50	1–2 дозы в каждый носовой ход 1 р./сут (максимальная суточная доза 200 мкг)	С 4 лет: 1 доза в каждый носовой ход 1 р./сут (максимальная суточная доза 100 мкг)
Мометазона фуруат	50	1–2 дозы в каждый носовой ход 1 р./сут (максимальная суточная доза 200 мкг), при необходимости возможно кратковременное увеличение до 4 доз в каждый носовой ход 1 р./сут (суточная доза 400 мкг)	С 2 лет: 1 доза в каждый носовой ход 1 р./сут (максимальная суточная доза 100 мкг)
Препараты со средней и высокой биодоступностью			
Беклометазона дипропионат	50 и 100	1–2 дозы в каждый носовой ход 2 р./сут	С 6 лет: 1–2 дозы в каждый носовой ход 2 р./сут
Будесонид	32 и 64	2 дозы 1 р./сут или 1 доза 2 р./сут	С 6 лет: 2 дозы 1 р./сут или 1 доза 2 р./сут
Триамцинолон	55	220 мкг/сут (по 2 ингаляционные дозы в каждый носовой ход) однократно; при необходимости доза может быть увеличена до максимальной, составляющей 440 мкг/сут (применяется однократно или делится на 2–4 приема)	С 6 лет: 110 мкг/сут (по 1 ингаляционной дозе в каждый носовой ход) однократно. Максимальная суточная доза 220 мкг

Примечание. * В России не зарегистрирован.

высоким профилем безопасности [21–23]. Сегодня в распоряжении врача имеется широкий выбор ИнКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона фуруат, флутиказона пропионат, мометазона фуруат [24]. Дозы и режимы их применения представлены в таблице 2 [25].

При выборе ИнКС следует учитывать их фармакодинамические (сродство к ГКС-рецепторам), физико-химические (липофильность) и фармакокинетические (системная биодоступность) свойства, а также степень их изученности в адекватных клинических исследованиях [26]. Сродство к ГКС-рецепторам определяет силу действия препарата, липофильность — степень и скорость его проникновения через клеточные мембраны, достижение ГКС-рецептора и длительность пребывания в слизистой оболочке носа, а системная биодоступность — частоту развития нежелательных эффектов, переносимость и, как следствие, приверженность лечению [27].

При применении разных методов оценки сродства к ГКС-рецепторам беклометазона дипропионат (БДП), будесонид (БУД), дексаметазон (ДМ), мометазона фуруат (МФ), триамцинолон (ТРИАМ), флутиказона пропионат (ФП), флутиказона фуруат (ФФ), флунизолит (ФЛУ, не зарегистрирован в РФ), циклесонид (ЦИК) располагались в следующей последовательности: ФФ > МФ > ФП > ТРИАМ > БУД > ДМ [28] или ФП > МФ > БУД > ФЛУ > ТРИАМ [29]. Липофильность ГКС (logP) и растворимость (мкг/мл) соответственно были равны: у МФ — 5,5 и <0,01, у ЦИК — 5,0 и <0,01, у ФП — 3,89 и <0,01, у БДП — 4,59 и <0,01, у БУД — 2,32 и 16,0 [30]. Наиболее высокой липофильностью обладают мометазона фуруат, флутиказона фуруат и флутиказона пропионат, что обуславливает их лучшее проникновение в ткани и пазухи носа с большим объемом распределения в них [30]. Липофильные препараты могут создавать в тканях депо, медленное высвобождение из которого приводит к увеличению продолжительности действия, что, в свою очередь, позволяет применять эти препараты 1 р./сут. Первый эффект ИнКС наступает в конце 1-х — начале 3-х сут от начала терапии, однако максимум лечебного действия на-

блюдается через несколько дней от начала регулярного лечения [31]. При этом клинический эффект различных ИнКС начинает проявляться соответственно в следующие сроки: МФ — через 5–7 ч; ФФ — через 8 ч; ЦИК — через 10 ч; ФП — через 12–24 ч; БУД — через 12–24 ч; ТРИАМ — через 24 ч; БДП — через 72 ч [32].

Клиническую эффективность и безопасность ИнКС обеспечивают такие физические параметры, как: 1) депозиция (зависит от вязкости, невязкая жидкость распределяется лучше — до 99%); 2) абсорбция (зависит от размера частиц и липофильности); 3) клиренс (скорость элиминации обратно пропорциональна вязкости; с учетом скорости движения ресничек мерцательного эпителия слизистой верхних дыхательных путей (6 мм/мин) быстрее устраняется невязкая жидкость) [26]. Исходя из этого идеальным может считаться назальный спрей с суспензией, имеющей высокую депозицию и высокую вязкость. Этот парадокс может быть преодолен тиксотропностью суспензии ИнКС — способностью снижать вязкость при встряхивании (Па·с) [26, 33]. Таким образом, высокий аппликационный эффект в полости носа обеспечивается высокой начальной и конечной вязкостью [33]. По этой характеристике лидирует мометазона фуруат: 58,6 (Па·с), в то время как у беклометазона дипропионата этот показатель составляет 3,5 (Па·с) [26].

Наиболее низкая биодоступность (менее 0,1%) характерна для мометазона фуруата [34, 35], что обуславливает низкий риск развития системных нежелательных реакций при его применении. Системная биодоступность других ГКС при интраназальном введении колеблется от менее чем 2% у флутиказона пропионата до 10% у будесонида, от 44% у беклометазона до более чем 80% у дексаметазона [34, 35]. Согласно результатам большого систематического обзора мометазона фуруат обладает отличным профилем безопасности, он не вызывает побочных эффектов, характерных для ГКС системного действия, не подавляет функцию коры надпочечников, не влияет на скорость роста у детей, безопасен для матери и плода при применении во время бе-

Таблица 3. Терапевтический индекс для параметров, баллов и заключительного соотношения по каждому действующему веществу (адаптировано из [36])

Параметр	Беклометазона дипропионат	Будесонид	Флутиказона фуруат	Флутиказона пропионат	Мометазона фуруат	Триамцинолон
Общий балл назальных симптомов	2	2	0	2	3	1
Общий балл глазных симптомов	1	3	1	0	2	2
Общая оценка пациентами	1	3	0	2	2	2
Суммарная эффективность	4	8	1	4	7	5
Эпистаксис	2	2	3	1	1	0
Долговременные побочные эффекты	3	2	0	0	0	0
Системные глазные побочные эффекты	2	0	0	1	0	1
Суммарные побочные эффекты	7	4	3	2	1	1
Терапевтический индекс (суммарная эффективность и суммарные побочные эффекты)	0,57	2	0,33	2	7	5

ременности [35]. При длительном использовании препарата не отмечено изменений толщины эпителия и атрофии слизистой оболочки [35].

Профиль безопасности ГКС определяется также их воздействием на геном либо клеточную мембрану или мембраносвязанные кортикоидные рецепторы. Геномный механизм, открытый в 1970-е гг., заключается в связывании ГКС с ГКС-рецепторами в цитоплазме. Образовавшийся комплекс «глюкокортикоид — глюкокортикоидный рецептор» транспортируется в ядро, где он активирует экспрессию генов, отвечающих за синтез противовоспалительных антигенов [14, 29–32]. Открытый же относительно недавно внегеномный механизм включает непосредственное ингибирование комплексами «глюкокортикоид — глюкокортикоидный рецептор» факторов транскрипции провоспалительных антигенов [28]. Благодаря тому что у мометазона фуруата преобладает внегеномный механизм, по сравнению с другими ГКС противовоспалительный эффект развивается быстрее, а влияние на геном сведено к минимуму, что во многом обуславливает его высокий профиль безопасности [35].

Несмотря на появление новых современных препаратов, длительное время не удавалось достоверно сравнить эффективность применения ИнКС. Немедиками учеными был разработан такой метод и найдена величина, названная ТИХ (Therapeutic index — терапевтический индекс), которая определяется как соотношение суммарной эффективности по 3 показателям эффективности (общему баллу назальных симптомов, общему баллу глазных симптомов, общей оценке пациентами) и суммарной безопасности кортикостероида по 3 показателям безопасности (частоте возникновения эпистаксиса — носовых кровотечений, влиянию на уровень кортизола, глазным нежелательным явлениям — повышению внутриглазного давления и возникновению катаракты) [36]. В таблице 3 приведены терапевтические индексы, разработанные на основании метаанализа 84 исследований для 6 действующих веществ [36].

Таким образом, при систематическом обзоре данных все рассмотренные ИнКС доказанно продемонстрировали эффективность и безопасность. Максимальный терапевтический индекс, отражающий максимальную эффективность и минимальное количество нежелательных явлений при лечении АР, выявлен у мометазона фуруата [36].

Назальный спрей мометазона фуруата изучался более чем в 300 клинических исследованиях [35], в которых была показана его эффективность и безопасность при САР и КАР, остром и хроническом риносинусите, гипертрофии аденоидов и среднем отите у детей [37]. Его безопасность показана не только в рандомизированных клинических исследованиях, но и подтверждена опытом более чем 20-летнего применения в широкой медицинской практике [11, 33]. При АР рекомендуется применение спрея мометазона фуруата в дозе 50 мкг в каждую половину носа 1 р./сут в течение 1–6 мес. и более [35], что обычно позволяет на 24 ч купировать все симптомы АР, включая заложенность носа. Мометазона фуруат начинает действовать уже в течение 7–12 ч после приема первой дозы, имеет хороший профиль безопасности, а при длительном применении не сушит слизистую носа, но способствует восстановлению ее нормальной структуры. Высокий профиль безопасности препарата позволяет использовать его у детей с 2-летнего возраста [35].

В 2016 г. в РФ был выпущен и зарегистрирован первый российский глюкокортикоид в форме назального спрея — **Нозефрин**[®] (АО «Вертекс»). В данный момент Нозефрин[®] — единственный российский спрей на основе мометазона фуруата. Нозефрин[®] обладает всеми преимуществами мометазона фуруата как топического ГКС: высокой противовоспалительной активностью, обусловленной тропностью к эпителию слизистой оболочки полости носа, хорошей растворимостью в назальном секрете, минимальным системным и местным побочным действием благодаря низкой биодоступности (в терапевтических дозах может применяться длительно, более полутора лет). Комплексный механизм противовоспалительного действия препарата Нозефрин[®] обуславливает многообразие показаний к его применению, включая: САР и КАР, острый синусит или обострение хронического синусита, полипоз носа [38].

Среди других спреев мометазона фуруата Нозефрин[®] выделяется длительным сроком годности (3 года), удобной упаковкой, которая обеспечивает качественное распыление препарата и орошение слизистой оболочки носа на протяжении всего срока годности. Для этого в дозаторе (фирма Aptar Radolfzell GmbH, Германия) есть специальные приспособления: уплотненный наконечник, предотвращающий засорение; фильтрующая мембрана, которая фильтрует обратный поток воздуха после нажатия; металличе-



Рис. 1. Схематическое изображение дозатора назального спрея Нозефрин®

- 1** Уплотненный наконечник, который обеспечивает низкий риск засорения
- 2** Фильтрующая мембрана, которая фильтрует обратный поток воздуха после нажатия
- 3** Металлическая пружина не контактирует с содержимым флакона и не окисляется

ская пружина, не контактирующая с содержимым флакона и не окисляющаяся (рис. 1).

Таким образом, российский препарат мометазона фуората Нозефрин® не уступает по качеству своим иностранным аналогам.


Нами было проведено проспективное открытое наблюдательное несравнительное исследование, целью которого была оценка эффективности, переносимости и безопасности интраназального спрея Нозефрин® у больных САР в сочетании с аллергическим конъюнктивитом или без такового. В исследование были включены 55 пациентов, страдающих САР в стадии обострения, проходящих лечение второй ступени и более, с историей заболевания не менее 2 лет. Средний возраст пациентов составил $23,7 \pm 5,2$ года (от 12 до 52 лет). Средняя длительность заболевания составила $10,63 \pm 4,1$ года (от 2 до 16 лет). Исследование продолжалось 6 мес. (май — октябрь 2018 г.), период терапии и активного наблюдения — 28 дней. Пациенты имели сенсибилизацию преимущественно к аллергенам сорных трав, реже — к аллергенам злаков, луговых трав, пыльцы деревьев. Данные кожного тестирования, проведенного в ремиссии заболевания, согласовывались с анамнезом и пиком клинических проявлений у пациентов. Эффективность препарата оценивалась по динамике 6 критериев: 1) симптомы АР назальные; 2) симптомы АР глазные; 3) симптомы, характеризующие качество жизни, определяемые с помощью модифицированного валидизированного опросника Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [3, 7–9, 17]; 4) уровень эозинофилов в назальном секрете (определяется по риноцитогамме); 5) уровень эозинофилов в периферической крови; 6) общая эффективность терапии, оцененная пациентами при заполнении анкеты и отдельно оцененная врачом-исследователем по окончании исследования. Выраженность симптомов АР оценивалась по интегральному индексу симптомов от 0 до 3 баллов [3, 7–9, 17], который включает оценку назальных симптомов АР по шкале Total nasal symptom score (Общая шкала назальных симптомов) и неназальных симптомов АР по шкале Total Non Nasal Symptom Score (Общая шкала неназальных симптомов). Безопасность препарата оценивалась на основании субъективных жалоб пациента, данных физикального и лабораторного обследования, отсутствия побочных эффектов и осложнений.


Положительный клинический эффект получен у 48 (87,3%) пациентов, использовавших назальный спрей

НОЗЕФРИН®

**ПЕРВЫЙ РОССИЙСКИЙ СПРЕЙ МОМЕТАЗОНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА,
СИНУСИТА, РИНОСИНОСИТА
И ПОЛИПОЗА НОСА¹⁾**



 **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ,
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ²⁾**

 **МИНИМАЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ
ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ
СИСТЕМНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ³⁾**

 **ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ
С 2-Х ЛЕТ²⁾**

 **ВЕРТЕКС**
Фармацевтическая компания

телефон горячей линии
8-800-2000-305

¹⁾ Данные ГРЛС по состоянию на 31.01.17 (grls.rosminzdrav.ru)

²⁾ Инструкция по применению

³⁾ Аллергический ринит — этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: Методические рекомендации. Составители С. В. Рязанцев. —СПб. Полифорум Групп, 2017. 36 с.

АО «ВЕРТЕКС»
199106, Россия, Санкт-Петербург,
В.О., 24 линия, д. 27А

www.vertex.spb.ru

Нозефрин® в виде монотерапии, из них отличный результат отмечен у 18 (37,5%) пациентов, хороший результат — у 26 (54,2%) и удовлетворительный результат — у 4 (8,3%). У 7 (12,7%) больных с тяжелыми проявлениями АР эффект был признан недостаточным при монотерапии препаратом Нозефрин®, им дополнительно были назначены H₁-блокаторы либо эти же H₁-блокаторы в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Выявлена выраженная положительная динамика изменения показателей качества жизни (согласно опроснику RQLQ) пациентов с САР (n=55) на фоне проводимой терапии: средний балл составил 21,6±18,3 (снижение относительно исходных данных на 86,4 балла, т. е. на 80,1%). Ни один пациент не отметил отсутствия эффекта или ухудшения состояния, не имел неприятных ощущений при использовании назального спрея Нозефрин®, не предъявил жалоб на носовые кровотечения, сухость либо жжение в носу, образование корочек и др. На протяжении всего периода лечения спреем Нозефрин® не отмечено отрицательной динамики показателей общеклинического анализа. Все 55 пациентов закончили курс лечения (28 дней) полностью, в т. ч. пациенты, у которых клинический эффект был недостаточным и которым было назначено дополнительное лечение. Все это свидетельствует о хорошей переносимости препарата.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании у 87,3% пациентов с САР показана хорошая клиническая эффективность и безопасность отечественного назального спрея Нозефрин® (действующее вещество мометазона фуруат) в монотерапии, что подтверждено объективными данными и субъективной оценкой самих пациентов. Высокая эффективность ИнКС обусловлена их выраженным противовоспалительным действием, благодаря которому они зарекомендовали себя самыми эффективными препаратами в лечении АР среднетяжелой и тяжелой формы. Интраназальный спрей мометазона фуруата Нозефрин® может быть препаратом выбора в терапии АР.

В заключение еще раз подчеркнем, что АР требует эффективного лечения не только при острой симптоматике в сезон обострения, но также при персистирующем течении и при сочетании с другими аллергическими проявлениями. Современные руководства рекомендуют для лечения АР ИнКС в качестве основных препаратов, поскольку они эффективны и безопасны, просты в использовании, предоставляют возможность выбора с учетом индивидуальных предпочтений, что повышает приверженность пациентов лечению.

Литература

- Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польнер С.А. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российский аллергологический журнал. 2018;4:43–53. [Irina N.I., Kurbacheva O.M., Pavlova K.S., Polner S.A. Federal clinical recommendations. Allergic rhinitis. Russian allergological journal. 2018;4:43–53 (in Russ.).]
- Meltzer E.O., Nathan R., Derebery J. et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in American survey. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(3):244–254.
- Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950–958. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 suppl. 2):S103–S115.
- Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma and Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(Suppl. 2):1084.

- Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его контроль. М.: Фармарус Принт; 1998. [Gushin I.S. Allergic inflammation and pharmacological control. M.: Farmarus Print; 1998. (in Russ.).]
- Семенова Н.И., Сизязкина Л.П., Чурыкина Э.В. Особенности иммунного статуса у пациентов с легким течением сезонного аллергического ринита в период обострения. Российский аллергологический журнал. 2016;3(2):101–103. [Semenova N., Szyakina L.P., Churyukina E.V. Features of the immune status in patients with mild seasonal allergic rhinitis in the period exacerbation. *Russian allergological journal.* 2016;3(2):101–103 (in Russ.).]
- Ненашева Н.М., Ильина Н.И., Федоскова Т.Г. Эффективность совместного применения интраназального кортикостероида и антигистаминного препарата у взрослых больных сезонным аллергическим ринитом на примере фиксированной комбинации мометазона фуруата и азеластина гидрохлорида в виде назального спрея. Российский аллергологический журнал. 2016;2:54–62. [Nenasheva N.M., Ilina N.I., Fedoskova T.G. The effectiveness of the combined use of intranasal corticosteroid and antihistamine in adult patients with seasonal allergic rhinitis on the example of a fixed combination of mometasone furoate and azelastine hydrochloride in the form of nasal spray. *Russian allergological journal.* 2016;2:54–62 (in Russ.).]
- Сизязкина Л.П., Чурыкина Э.В., Семенова Н.И., Харитонов М.В. Иммунологическая характеристика пациентов с сезонным аллергическим ринитом в период ремиссии. Российский аллергологический журнал. 2016;S1:73–75. [Szyakina L.P., Churyukina E.V., Semenova N.I., Kharitonov M.V. Immunological characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis in remission. *Russian allergological journal.* 2016;S1:73–75 (in Russ.).]
- Международный консенсус в лечении аллергического ринита (Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, 2000). Рос. ринол. 2000;3:5–30. [International consensus in the treatment of allergic rhinitis (Version of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2000). *Ros. rhinol.* 2000;3:5–30 (in Russ.).]
- Сизязкина Л.П., Чурыкина Э.В., Семенова Н.И., Ягубян Р.С. Особенности алергенспецифической иммунотерапии у иммунокомпрометированных больных с поллинозом. Доктор.Ру. 2014;5(93):13–17. [Szyakina L.P., Churyukina E.V., Semenova N.I., Yagubyan R.S. Features of allergenspecific immunotherapy in immunocompromised patients with pollinosis. *Doctor.Ru.* 2014;5(93):13–17 (in Russ.).]
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) — 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen. *Allergy.* 2008;63(suppl. 86):8–160.
- Mygind N. Glucocorticosteroids and rhinitis. *Allergy.* 1993;48:476–490.
- Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J. Allergy Clin Immunol.* 1999;104(4):S144–149.
- Mabry R.L. Pharmacotherapy of allergic rhinitis: corticosteroids. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:120–125.
- Lund V. International rhinitis management working group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy.* 1994;49(suppl 19):1–34.
- Ильина Н.И., Федоскова Т.Г., Астафьева Н.Г. и др. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового открытого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах. Российский аллергологический журнал. 2016;3:65–74. [Irina N.I., Fedoskova T.G., Astafyeva N.G. et al. The therapeutic comparability of medications Dezhinit and Nasonex in matters of control of symptoms of allergic rhinitis. Results of multicenter open, randomized, comparative study in parallel groups. *Russian allergological journal.* 2016;3:65–74 (in Russ.).]
- Лопатин А.С. Алгоритмы диагностики и лечения аллергического и вазомоторного ринита. РМЖ. 2002;10(17):761–769. [Lopatin A.S. Algorithms of diagnosis and treatment of allergic and vasomotor rhinitis. *RMJ.* 2002;10(17):761–769 (in Russ.).]
- Nathan R.A. The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2008;30(4):573–586.
- Уханова О.П., Чуков С.З., Пасечников В.Д., Сизязкина Л.П. Динамика апоптоза лимфоцитов при аллергическом рините под влиянием топических глюкокортикостероидов. Иммунология. 2004;25(3):161. [Ukhanova O.P., Chukov S.Z., Pasechnikov V.D., Szyakina L.P. Dynamics of lymphocyte apoptosis in allergic rhinitis under the influence of topical glucocorticosteroids. *Immunology.* 2004;25(3):161 (in Russ.).]
- Лопатин А.С. Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: исторические аспекты. *Consilium-medicum.* 2004;6(4):280–283. [Lopatin A.S. Corticosteroid therapy in the treatment of diseases of the nose and paranasal sinuses: historical aspects. *Consilium-medicum.* 2004;6(4):280–283 (in Russ.).]
- Meltzer E.O. The role of nasal corticosteroids in the treatment of rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(3):545–560.
- Mygind N., Nielsen L.P., Hoffmann H.J. et al. Mode of action of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(suppl. 1):S16–S25.
- Уханова О.П. Влияние современных методов лечения больных тяжелым сезонным аллергическим ринитом на уровень экспрессии маркеров апоптоза лимфоцитов. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2010;12(2):109a. [Ukhanova O.P. The Influence of modern methods of treatment of patients with severe seasonal allergic rhinitis on the level of expression of markers of lymphocyte apoptosis. *International Journal on Immunorehabilitation.* 2010;12(2):109a (in Russ.).]
- Белан Э.Б., Садчикова Т.Л. Аллергический ринит: современные подходы к диагностике и лечению. *Лекарственный вестник.* 2017;11(3)(67):3–11. [Belan E.B., Sadchikova T.L. Allergic rhinitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Journal of Medicine.* 2017;11(3)(67):3–11 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией

Е.В. Надей, профессор Г.И. Нечаева

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

Аллергический ринит (АР) остается актуальной медико-социальной проблемой вследствие неблагоприятного влияния на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека. Наличие у больных АР бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), крапивницы, пищевой или лекарственной аллергии может влиять на тяжесть основного заболевания. Предметом дискуссий остается выбор фармакотерапии АР и ее продолжительности. Антигистаминные препараты II поколения, применяющиеся в лечении АР, особенно в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, выступают в роли не столько симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений заболевания, сколько в роли базисной терапии. Приведен собственный опыт исследования клинической эффективности левоцетиризина у пациентов с коморбидной аллергопатологией. Результаты показали высокую эффективность Allerway у больных сезонным АР в комбинации с АтД, при наличии полисенсibilизации к пыльцевым аллергенам, отмечается его благотворное влияние на течение как АР, так и АтД.

Ключевые слова: аллергические заболевания, ринит, зуд, заложенность носа, антигистаминные препараты II поколения, левоцетиризин, Allerway.

Для цитирования: Надей Е.В., Нечаева Г.И. Антигистаминные препараты в лечении аллергического ринита: в фокусе внимания пациенты с коморбидной аллергопатологией. РМЖ. 2019;3:57–61.

ABSTRACT

Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities

E.V. Nadey, G.I. Nechaeva

Omsk State Medical University

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common allergic disorders. AR is still an important medical social issue due to the unfavorable impact on health, mental status, and social life. Comorbidities (i.e., asthma, atopic dermatitis, urticaria, food and drug allergy) affect the course and severity of AR. Pharmacotherapy for AR, its duration and medication choice still remain a challenge. Second generation antihistamines for AR (in particular, when associated with other allergic disorders) are considered as basic treatment rather than symptomatic therapy which improves clinical signs. The authors report on the clinical efficacy of levocetirizine for allergic comorbidities. Their findings demonstrate high efficacy of Allerway for seasonal AR associated with atopic dermatitis or pollen polysensibilization. Both AR and atopic dermatitis benefit from Allerway.

Keywords: allergic disorders, rhinitis, itching, nasal congestion, second-generation antihistamines, levocetirizine, Allerway.

For citation: Nadey E.V., Nechaeva G.I. Antihistamines for allergic rhinitis: focus on the patients with allergic comorbidities. RMJ. 2019;3:57–61.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания в последние десятилетия приобрели масштаб глобальной медико-социальной проблемы из-за высокой распространенности, трудностей в достижении контроля над их течением, значительного снижения качества жизни пациентов, особенно в период обострения заболевания.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в ГНЦ «Институт иммунологии», атопическими болезнями страдают от 15 до 35% населения, при этом у 15–20% больных с атопией заболевание протекает в тяжелой форме [1–4], что имеет серьезные последствия для практического здравоохранения. Именно участковый терапевт, врач общей практики (семейный врач) осуществляют наблюдение за клиническим состоянием и результатами лечения данной категории пациентов.

Аллергический ринит (АР) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний. За последние 30 лет повсеместно наблюдается рост распространенности АР. Сегодня в мире АР страдают около 615 млн человек [1–3].

К сожалению, больные не всегда обращают внимание на легкие проявления болезни и к врачу обращаются уже с выраженными симптомами. То есть до постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии могут пройти годы [5]. В то же время даже легкие проявления АР при постоянном воздействии аллергенов и полисенсibilизации могут оказать неблагоприятное влияние на физическое, психологическое состояние и социальную жизнь человека, ограничивая его профессиональную деятельность и ухудшая качество жизни [6, 7].

Предметом дискуссий остается выбор фармакотерапии АР и ее продолжительности. В последние годы

основное внимание уделяется местной базисной противовоспалительной терапии с использованием глюкокортикоидов (ГКС), при этом недооценивается роль антигистаминных препаратов (АГП) и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [8].

Наличие у больных АР бронхиальной астмы, атопического дерматита (АтД), крапивницы, пищевой или лекарственной аллергии может рассматриваться как коморбидная аллергопатология. Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, прогноз и лечение многих заболеваний индивидуально. Коморбидная патология негативно отражается на тяжести основного заболевания, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [9–12].

ПАТОГЕНЕЗ АР

Напомним, что в основе иммунопатогенетических механизмов формирования аллергического воспаления при АР лежит IgE-опосредованная реакция, вызываемая причинным аллергеном. Основополагающая роль отводится дисбалансу Th1- и Th2-лимфоцитов, повышению дегрануляции тучных клеток и антигенпрезентирующей активности клеток [9, 13]. При этом иммунный ответ имеет 2 фазы: раннюю и позднюю.

Известно, что главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке и коже, определяющими раннюю и позднюю фазы аллергической реакции, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки. При воздействии аллергена тучные клетки продуцируют гистамин — главный медиатор аллергического воспаления, что является определяющим фактором применения АГП в начале терапии. Появлению симптомов аллергии могут способствовать и другие медиаторы, такие как лейкотриены, простагландины, кинины и др., взаимодействующие с нервными и сосудистыми рецепторами. Действие указанных клеток и их медиаторов формирует позднюю фазу аллергической реакции, которая развивается через 3–6 ч после контакта с аллергеном. Именно поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование тканевой гиперреактивности. Это требует рационального подхода к выбору АГП или расширения арсенала препаратов с включением противовоспалительных топических форм [9, 14].

Кроме того, активация H_1 -рецепторов сопровождается также активацией ядерного фактора κB (NF- κB), ответственного за продукцию молекул межклеточной адгезии и цитокинов. Сопряженность активации H_1 -рецепторов с активацией NF- κB , продукцией провоспалительных цитокинов и молекул межклеточной адгезии (P-селектина, ICAM-1, VCAM-1, фактора некроза опухоли α , интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6) указывает на более широкий диапазон участия гистамина и H_1 -рецепторов в развитии ранней и поздней фаз аллергического ответа. Это еще раз говорит в пользу выбора АГП в начале терапии.

Исследования последних лет показали, что симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — это только верхушка айсберга. В организме при аллергическом заболевании постоянно поддерживаются процессы воспаления и сенсибилизации. Такие аллергические заболевания, как бронхиальная астма, АтД и АР, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания,

а пациенты должны получать противовоспалительную терапию современными противоаллергическими препаратами, блокирующими воспалительные медиаторы и цитокины.

ЛЕЧЕНИЕ АР

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании причин и механизмов развития аллергического воспаления и формировании подходов к лечению аллергических заболеваний. Принят ряд международных и национальных соглашений по диагностике и лечению отдельных нозологических форм аллергических заболеваний, разработаны стандарты терапии.

Вторым (после элиминационной терапии) этапом начальной терапии АР является фармакотерапия. В арсенале лекарственных препаратов для лечения АР в течение многих десятилетий используются блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов.

Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов в лечении АР выступают в роли не столько симптоматического средства, снижающего выраженность клинических проявлений заболевания, сколько в роли базисной терапии [9, 15, 16].

У одного и того же больного одновременно могут присутствовать проявления как острого, так и хронического воспаления, имеющие определенные клинические различия. В связи с этим выбор лекарственного препарата и продолжительность его использования играют немаловажную роль в купировании воспалительного процесса, особенно при продолжающемся воздействии на организм причинного аллергена. До настоящего времени исследуются и совершенствуются фармакологические параметры данной группы лекарственных веществ. Выбор того или иного препарата должен быть обоснованным.

Каждый пациент ожидает от врача назначения такого препарата, который окажет быстрое клиническое действие. При этом врач должен учесть временной интервал наступления эффекта, возрастной аспект, безопасность препарата при наличии коморбидной патологии, продолжительность терапии [17–19].

Исходя из представлений о роли гистамина в патогенезе воспалительных и аллергических реакций, целесообразно применение АГП как одного из видов патогенетической терапии.

АГП II поколения (АГП II) характеризуются высоким сродством к H_1 -рецепторам, быстрым началом действия, высокой эффективностью, высоким профилем безопасности, продолжительностью действия до 24 ч, отсутствием блокады других рецепторов, седативного эффекта и тахифилаксии при длительном приеме, более широким спектром терапевтических показаний. Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов предотвращают возникновение аллергических реакций и облегчают их течение.

АГП II не только препятствуют развитию эффектов гистамина, но и ингибируют простагландины, триптазу, лейкотриены, интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13), фактор некроза опухоли α , тормозят выделение провоспалительных хемокинов, подавляют адгезию и хемотаксис эозинофилов, IgE-обусловленную активацию базофилов. Благодаря собственно антиаллергическому действию АГП II эффективны как в ранней, так и в поздней фазе аллергии, что значительно расширяет область их клинического применения (бронхиальная астма, АтД, поллиноз, АР). Важно, что длительный прием АГП II улучшает качество жизни пациента и не вызывает развития тахифилаксии.

АЛЛЕРВЭЙ

ЛЕВОЦЕТИРИЗИН 5МГ



ИННОВАЦИОННЫЙ АНТИГИСТАМИННЫЙ
ПРЕПАРАТ **БЕЗ СЕДАТИВНОГО***
ЭФФЕКТА ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ



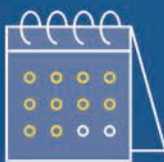
Стойкий результат
в течение 24-х часов¹



Меньшая
фармаконагрузка²



Не оказывает
седативного*
эффекта¹



Возможность
длительного приема³



Активный метаболит⁴



№10

№30

Выгодная
упаковка



* Седация — это погружение в состояние, которое похоже на дремоту, при этом человек ощущает расслабленность и спокойствие.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллервэй

2. В сравнении с суточной дозой цетиризина 10 мг, фексафенадина 120 мг, биластин 20 мг.

3. Rogkaku et al. Persistent Allergic Rhinitis and Expert Study. WAO Journal 2011; 4: S32-S56;

4. Карева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. РМЖ 2016; 811-6

Dr.Reddy's

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Применение АГП II более оправданно при проведении долговременной терапии аллергических заболеваний, в генезе которых значительную роль играют медиаторы поздней фазы аллергического воспаления. К таким заболеваниям относятся: круглогодичный ринит, АР, сезонный АР (или риноконъюнктивит с продолжительностью сезонных обострений более 2 нед.), хроническая крапивница, АтД, аллергический контактный дерматит.

Собственный опыт применения левоцетиризина

Клиническая оценка эффективности использования АГП II, в частности **левоцетиризина**, была проведена на кафедре внутренних болезней и семейной медицины дополнительного последипломного образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. В работе проанализированы данные наблюдения за 280 пациентами в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст $22,28 \pm 4,99$ года) с АР средней тяжести при наличии полисенсibilизации.

В качестве ассоциированной патологии выступали контактный аллергический дерматит (23,2%), аллергический конъюнктивит (22,5%), лекарственная аллергия (17,1%), АтД (15,6%), крапивница (14,6%), описторхоз (6,4%). Наиболее выраженные симптомы были у пациентов с АР и АтД.

Клиническую диагностику АР осуществляли в соответствии с требованиями отечественных программных документов (федеральных клинических рекомендаций) и международных согласительных документов по аллергическому риниту (EAACI/WAO, ARIA 2008).

Симптомы АР у пациентов характеризовались наличием ринореи (водянистый секрет), чихания, заложенности носа, провоцировались контактом со старыми книгами, уборкой помещения, сменой постельного белья, использованием перьевых постельных принадлежностей и др. Приступообразное чихание и ринорея присутствовали чаще в утренние часы, заложенность носа беспокоила постоянно, независимо от времени суток и времени года. Сезонные обострения с конца апреля до конца сентября были связаны с периодами поллинииции растений. Наличие постоянной заложенности носа требовало использования назальных деконгестантов от 5 до 10 р./сут. Терапия АР сводилась к эпизодическому использованию блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов (H_1 -АГ) I или II поколения. Около трети пациентов эпизодически короткими курсами использовали назальные ГКС в качестве монотерапии без выраженного эффекта.

АтД у пациентов носил экзогенный характер. Кожный процесс характеризовался зудом, явлениями инфильтрации с лихенизацией преимущественно в области локтевых и подколенных складок, плеч, бедер, шеи. Обострения кожного процесса отмечались до 3 раз в год, провоцировались стрессом, контактом с аллергенами, приемом в пищу орехов, меда, консервантов, длились до месяца и более с кратковременным эффектом от проводимой терапии топическими ГКС. На фоне обострения кожных проявлений у 3/4 больных нарастала выраженность заложенности носа.

Показатели риноцитограммы различались в зависимости от периода и тяжести клинического течения АР. В период обострения значительно расширялся клеточный спектр: клетки плоского эпителия $3,04 \pm 0,19$ в п/з, эозинофилы $18,61 \pm 3,9$ в п/з, нейтрофилы $10,07 \pm 1,22$ в п/з с различной степенью деструктивного повреждения. В период клинической ремиссии АР в назальном секрете количественные показатели клеточного состава и степени деструкции

уменьшались, однако сохранялось преобладание количества эозинофилов ($5,74 \pm 0,74$ в п/з) над сегментоядерными нейтрофилами ($3,42 \pm 0,61$ в п/з), что свидетельствовало о персистирующем аллергическом воспалении.

Интенсивность симптомов ринита (чихания, ринореи, заложенности носа) оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 балл — легкие симптомы, 2 балла — симптомы средней тяжести, 3 балла — тяжелые симптомы.

Специфическая аллергодиагностика выявила у больных АР сочетание нескольких аллергенов. Бытовая сенсibilизация проявлялась в основном к аллергенам домашней пыли (100%) и клеща домашней пыли (75,8%). Причем чувствительность к бытовым аллергенам (домашняя пыль, клещ домашней пыли, перо подушек), по данным кожного тестирования больных персистирующим АР, выявляется как в виде моносенсibilизации, так и в виде сочетания с другими аллергенами этой группы (рис. 1). Пыльцевая сенсibilизация, по данным кожного тестирования, была представлена чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (пыльца березы — 95,5%, ольхи — 77,3), злаковых (пыльца ковра — 77,3%) и сорных трав (пыльца полыни — 97,7%, лебеды — 90,9%) (рис. 2). При изучении спектра пыльцевой сенсibilизации у 99,9% обследованных больных выявлена повышенная чувствительность к 3–10 и более аллергенам.

При проведении тестирования с бытовыми и пыльцевыми аллергенами регистрировались кожно-аллергические реакции немедленного типа разной интенсивности (от «+» до «++++»).

Из анализа полученных результатов кожного тестирования установлена выраженная чувствительность к пыльце сорных трав, а именно к аллергенам пыльцы полыни с очень выраженной интенсивностью «++++» у 43,9% пациентов, с выраженной интенсивностью «+++» у 28,8%; к аллергенам пыльцы лебеды — «++++» у 18,9% и «+++» у 26,5%. Среди аллергенов злаковых трав причинно-значимыми были костер прямой («+++» — у 22,0%, «++++» — у 17,4%) и овсяница («+++» — у 22,7% и «++++» — у 21,2%). Из аллергенов пыльцы деревьев повышенная чувствительность «+++» к пыльце березы отмечена у 29,5% пациентов, «++++» — у 28,0%.

В качестве начальной терапии АР использовали АГП II левоцетиризин — препарат **Аллервэй**, 5 мг (производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия), рекомендованный для лечения круглогодичного и сезонного АР, аллергического конъюнктивита, крапивницы и других аллергических дер-

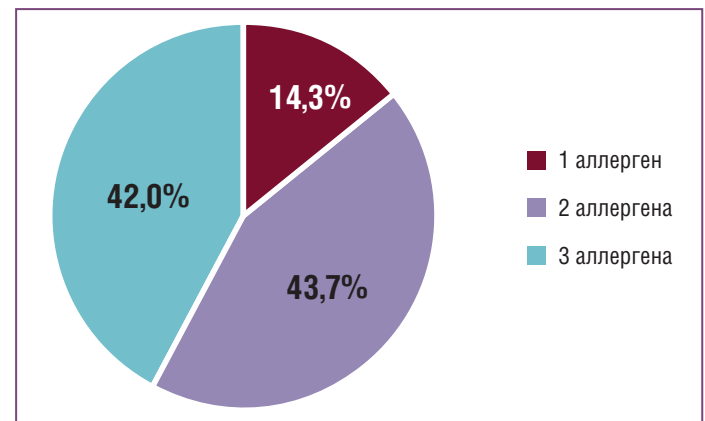


Рис. 1. Количество больных персистирующим АР с полисенсibilизацией к бытовым аллергенам (n=280)

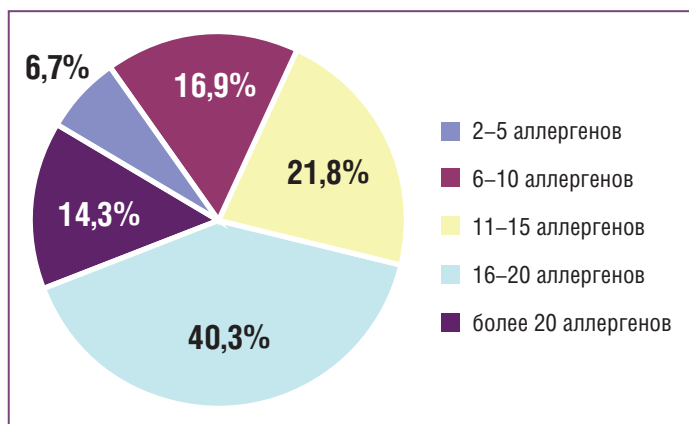


Рис. 2. Количество больных интермиттирующим АР с полисенсibilизацией к аллергенам пыльцы (n=280)

матозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями. Определяли клиническую эффективность препарата в трех исследовательских точках: 1 — через месяц, 2 — через 2 мес., 3 — через 3 мес. от начала лечения.

Выбор препарата был обусловлен особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату левоцетиризину. К достоинствам Аллервэя относят его высокое сродство к H_1 -рецепторам, достижение максимальной концентрации через 0,9 ч. Длительное действие препарата позволяет надежно контролировать симптомы аллергических заболеваний в течение суток, а также обеспечивает удобный режим применения (1 р./сут), что благоприятствует комплаентности пациентов. Левоцетиризин (Аллервэй) подавляет активность эотаксин-индуцированной трансэндотелиальной миграции эозинофилов в клетках кожи и легких. Фармакодинамические исследования продемонстрировали три основных эффекта левоцетиризина в дозе 5 мг в первые 6 ч после контакта с пыльцой: подавление выброса VCAM-1, изменение сосудистой проницаемости и уменьшение активации эозинофилов.

Метаболизм левоцетиризина (Аллервэй) менее 14% происходит путем N- и O-деалкилирования в отличие от других антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов. Благодаря ограниченному метаболизму и отсутствию метаболической ингибирующей активности взаимодействие левоцетиризина на уровне метаболизма с другими веществами маловероятно, это обуславливает возможность комбинации его с другими препаратами.

Левоцетиризин отличается более низким объемом распределения (0,4 л/кг массы тела) в сравнении с цетиризином (0,5 л/кг массы тела) и другими препаратами II поколения, вследствие чего для него характерны: минимальная зависимость от дозы клеточная и органная токсичность, минимальная индивидуальная вариабельность терапевтического эффекта, отсутствие кумуляции в жизненно важных органах и тканях (сердце, печень), что обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

У больных круглогодичным АР применение левоцетиризина (Аллервэй) может продолжаться до 6 мес. непрерывно в течение всего периода воздействия аллергена при невозможности его элиминации и, соответственно, на этапе подготовки к проведению АСИТ.

Клиническая эффективность левоцетиризина (Аллервэй) у пациентов с круглогодичным (персистирующим)

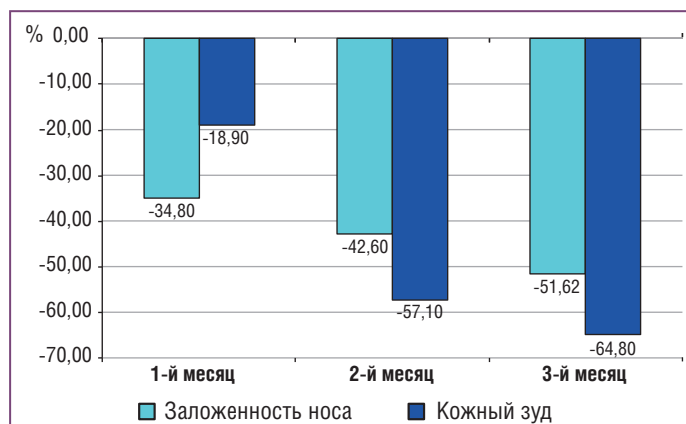


Рис. 3. Динамика купирования заложенности носа и кожного зуда у больных персистирующим АР в сочетании с АтД

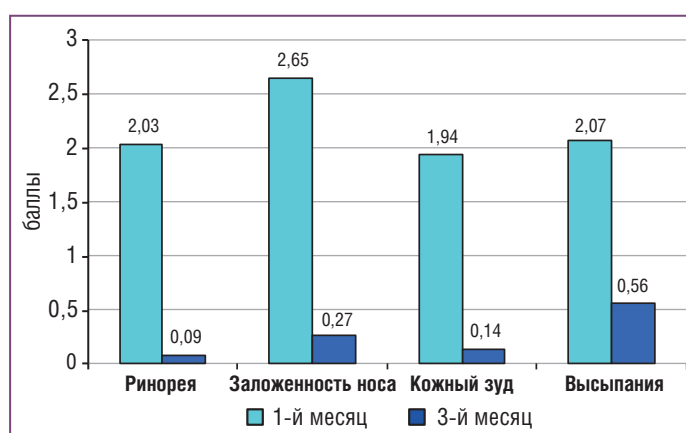


Рис. 4. Степень выраженности симптомов АР и АтД на фоне терапии левоцетиризином

АР средней тяжести в сочетании с АтД проявилась значимым снижением выраженности симптомов заложенности носа к концу 1-го мес. терапии и увеличилась к окончанию 3-го мес. Эффективность проводимой терапии АтД характеризовалась исчезновением кожного зуда у 1/2 пациентов уже через 2 мес. от начала лечения (рис. 3).

Наблюдение за пациентами в период активной поллинии растений показало высокую эффективность Аллервэя у больных сезонным АР в комбинации с АтД с полисенсibilизацией к пыльцевым аллергенам (рис. 4).

В целом показано положительное влияние левоцетиризина (Аллервэй) на клинические проявления интермиттирующего и персистирующего АР с уменьшением выраженности и продолжительности обострений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Левоцетиризин (например, препарат Аллервэй) — антигистаминный препарат II поколения с антигистаминным и опосредованным противовоспалительным действием — может использоваться в качестве начальной терапии в период обострения аллергического заболевания или при персистирующем его течении, особенно при сочетанной аллергической патологии. Левоцетиризин предупреждает прогрессирование и облегчает течение аллергических заболеваний, позволяет достичь контроля над симптомами различных форм АР и АтД.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Мероприятия Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)

С 2001 по 2010 г. число больных аллергией в мире увеличилось на 20%. К 2025 г., считают в ВОЗ, страдать от этого недуга будет уже половина мирового населения. Очень важно повышать компетенцию врачей — аллергологов и иммунологов, а также специалистов смежных профессий. Именно поэтому основными задачами РААКИ являются: содействие обмену опытом между специалистами, повышение квалификации врачей. Для этого ассоциация регулярно проводит множество мероприятий с целью аккумулировать и распространять знания в области аллергологии и клинической иммунологии.

Уже в текущем году врачи — аллергологи и иммунологи имели возможность встретиться на Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология — междисциплинарные проблемы», которая прошла 28 февраля в здании Правительства Москвы. Это ежегодное мероприятие — одна из крупнейших платформ для обмена бесценными знаниями и опытом между специалистами. Без сомнения, конференция будет способствовать интеграции знаний и практического опыта и улучшению качества медицинской помощи населению. В рамках конференции прошла тематическая выставка, на которой были представлены самые современные лекарственные средства, диагностические системы и оборудование, изделия медицинского назначения и специализированные издания.

Также 12 марта РААКИ собрала врачей разного профиля и специалистов на VII научно-практической конференции «Ринит, синусит и астма. Высокие технологии в диагностике и лечении». Мероприятие посетили врачи самых разных профильных отраслей, обсудили насущные вопросы и узнали о самых свежих тенденциях из мира медицины.

Рекомендуем следить за новостями на официальных сайтах Московского биомедицинского кластера tbkggroup.org и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов gaaci.ru.

Х Всероссийская с международным участием школа-конференция по клинической иммунологии «Иммунология для врачей»

Мероприятие прошло 3–9 февраля 2019 г. в заповеднике «Пушкинские Горы» Псковской области и было посвящено проблемам инфекционной иммунологии.

Школа проходила под эгидой Российской академии наук, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Правительства Санкт-Петербурга в лице Комитета по здравоохранению и Комитета по науке и высшей школе при поддержке Администрации Псковской области. Основными организаторами Школы выступили: ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Институт экспериментальной медицины; Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Российское научное общество иммунологов; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское цитокиновое общество; Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов; Ассоциация специалистов и организаций

А совсем скоро (22–24 мая 2019 г.) ассоциация проводит масштабное мероприятие «Ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии», которое будет проходить по адресу: г. Москва, пл. Европы, д. 2, отель «Рэдиссон Славянская». Для участия на конгрессе можно зарегистрироваться на сайте gaaci.ru/congress.

На данном мероприятии встретятся различные специалисты для консолидации врачебного сообщества с целью улучшения качества медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями иммунной системы и аллергическими заболеваниями, а также снижения уровня заболеваемости и сокращения показателей смертности населения.

В рамках данного междисциплинарного юбилейного 15-го Конгресса планируется проведение семинаров, симпозиумов, круглых столов. Программа включает обсуждение:

- новейших методов диагностики заболеваний и последних терапевтических разработок;
- существующих стандартов лечения иммунопатологий и аллергий;
- специфики клинических признаков и особенностей течения заболеваний у детей и подростков;
- рациональности применяемой фармакотерапии;
- актуальных вопросов вакцинопрофилактики;
- возможностей междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с иммунными и аллергическими заболеваниями.

Мероприятие планируют посетить 2500 профессионалов. Еще около 1000 участников подключатся к обсуждениям онлайн.

лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»; Санкт-Петербургское региональное отделение Всероссийской общественной организации — Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.

После приветствий председателя Комитета по здравоохранению Администрации Псковской области И.И. Потапова и Администрации Пушкиногорского района академик РАН С.А. Недоспасов выступил с лекцией, посвященной иммунологам — лауреатам Нобелевской премии 2018 г. Далее академик РАН В.А. Черешнев выступил с лекцией «Пастер и Мечников: становление иммунологии».

В рамках первого дня после торжественного открытия прозвучали доклады: академика РАН А.А. Тотоляна «Система хемокинов в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний»; академика РАН А.В. Караулова (Москва) «Мукозальный иммунитет и иммунокоррекция»; профессора Ф.Ю. Гариба (Москва) «К механизмам регуляции Т-супрессоров патогенами»; профессора Л.В. Ганковской (Москва) «Молекулярные механизмы врожденного иммунитета при вирусной инфекции»; профессора С.А. За-

мориной (Пермь) «TOLL-подобные рецепторы в распознавании молекулярных структур инфекционных патогенных агентов»; профессора Е.П. Киселевой (Санкт-Петербург) «Особенности иммунологической защиты от грибов»; профессора А.П. Сулова (Москва) «Бета-глобулины: структура, синтез, иммунопотенцирующие свойства и механизмы действия»; профессора И.В. Нестеровой (Москва) «Многоликость нейтрофильных гранулоцитов в противоинфекционной защите»; к.м.н. О.Н. Демидова (Дижон, Франция) «Нетоз в инфекционной патологии».

В последующие дни на юбилейной Школе обсуждались фундаментальные вопросы: основные заболевания современного человека (академик РАН В.А. Козлов); изучение инфекционной патологии у детей (академик РАН Ю.В. Лобзин); микробные технологии (член-корр. РАН А.Н. Суворов); формирование инфламмасом (профессор Ф.Ю. Гариб); цитокины в иммунопатогенезе (член-корр. РАН А.С. Симбирцев, профессор Н.М. Калинина).

Особенностям диагностики и терапии иммунитета кожи были посвящены доклады: член-корр. РАН А.М. Иванова и профессоров А.П. Топтыгиной, О.В. Калюжина, А.Н. Пампуры, М.О. Егоровой, А.П. Продеуса.

Сложная и многогранная проблема иммунотерапии при иммунодефицитных состояниях была детально обсуждена в лекциях: профессора И.Г. Козлова (Москва); к.м.н. Р.Н. Кузнецовой (Санкт-Петербург); к.м.н. И.А. Корсунского (Москва); профессора Т.В. Латышевой (Москва); профессора А.П. Продеуса (Москва); М.Н. Гусевой (Санкт-Петербург).

На симпозиуме «Интерфероны — одно из выдающихся открытий медицины XX века», посвященном 60-летию открытия интерферонов, освещались вопросы: диффе-

ренцированные подходы к таргетной терапии (И.В. Нестерова); механизмы интерферопатии (В.А. Исаков); возможности использования интерферонов при вирусных инфекциях (Д.В. Исаков); интерфероновые ответы при ОРВИ (О.В. Калюжин).

Также обсуждались актуальные вопросы диагностики и лечения НАО, современные методы исследования иммунопатологических состояний, организация лечебной помощи пациентам с ПИД и НАО, лабораторные технологии, которые применяются для мониторинга и оценки течения инфекционных процессов.

Мастер-класс «Иммунологическая трактовка показателей гематологических анализаторов» (профессор Е.Л. Семикина) и мастер-класс «Часто длительно болеющие пациенты. Как изменить ситуацию?» (профессор Т.Г. Федоскова) были очень востребованы аудиторией Школы.

Необходимо отметить, что все лекции сопровождались очень активной дискуссией.

Школа вполне оправдала название Всероссийской с международным участием, т. к. в ее работе приняли участие 186 представителей зарубежья и российских регионов.

Многие участники отмечали теплую, дружескую атмосферу Школы, на которой интересная лекционная программа сочеталась с полезной культурной программой. На церемонии закрытия Школы прозвучало много слов благодарности оргкомитету, администрации Псковской области и Пушкиногорского района, всем официальным спонсорам, финансовая поддержка которых сделала возможной организацию и проведение Школы, а также были высказаны обоснованные пожелания, которые будут учтены при подготовке очередной Школы в 2020 г.

IV НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ «АЛЛЕРГОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ»

Мероприятие проходило с 30 сентября по 6 октября 2018 г. в Сочи. В школе-конференции приняли участие около 300 представителей российского научного сообщества, фармацевтических компаний и практикующих врачей из четырех стран: России, Казахстана, Кыргызстана и Латвии. В течение шести дней работы перед слушателями выступили более 70 лекторов: академиков и членов-корреспондентов РАН, профессоров и докторов наук. Состоялись 18 симпозиумов, прослушаны 8 специальных лекций и 86 докладов. Во время проведения конференции действовала экспозиция 19 фармацев-

тических и диагностических отечественных и зарубежных компаний.

Параллельно школе-конференции «Аллергология и клиническая иммунология» в течение двух дней проходила 2-я конференция молодых ученых и специалистов «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии и иммунофармакологии. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия иммунозависимых и инфекционных болезней». Представители научной молодежи из всех регионов России выступали с докладами, высоко оцененными председателями конференции.

В 2019 г. очередная, пятая научно-практическая школа-конференция «Аллергология и клиническая иммунология для практикующих врачей» состоится 29 сентября — 5 октября по адресу: г. Сочи, ул. Черноморская, д. 4, отель Sea Galaxy.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Федеральное медико-биологическое агентство;
- ФГУП «Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России;
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;
- ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

- Министерство здравоохранения Краснодарского края;
- Управление здравоохранения Администрации г. Сочи;
- Кубанский государственный медицинский университет;
- ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России;
- Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов;
- Российское научное общество иммунологов;
- Российское цитокиновое общество;
- МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням».

Ведущие специалисты России:

- прочитают лекции по фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии, современному пониманию патогенеза, диагностики и терапии наиболее распространенных иммунозависимых и инфекционных болезней;
- проведут мастер-классы и круглые столы по вопросам, актуальным для аллергологов-иммунологов, инфекционистов, ЛОР-врачей, педиатров, терапевтов и практикующих врачей других специальностей.

В рамках выставки можно будет ознакомиться с диагностическими системами и иммуноактивными препаратами ведущих отечественных и зарубежных фирм, получить научную и методическую литературу.

Зарегистрированный участник школы-конференции получает: возможность участия в работе научных заседаний; государственное удостоверение о повышении квалификации на циклах «Аллергология и иммунология» или «Инфекционные болезни» с зачислением по системе непрерывного медицинского образования 36 академических часов на каждом цикле; пакет официальных материалов (электронный сборник статей и лекций, программу, бейдж, сертификат участника); возможность бесплатной публикации краткой статьи в «Российском иммунологическом журнале»; возможность выступления со стендовым докладом (обход стендов модераторами, 3 мин — представление материалов стенда); трехразовое питание; бесплатное участие во всех мероприятиях культурной программы; трансфер из аэропорта Адлер и обратно в дни заезда и отъезда 29 сентября и 5 октября 2019 г.

Заявки на участие и все материалы принимаются до 15 июля 2019 г.

Полная информация об условиях участия размещена на официальном сайте школы-конференции: <http://shkola-immunologa.ru>

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2019 ГОД

IMMUNOLOGY 2019

9–13 мая, Сан-Диего, Калифорния, США

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON IMMUNOTHERAPY

24–25 мая, Лондон, Англия

15-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

22–24 мая, Москва

AEGEAN CONFERENCE:

4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON IMMUNOMETABOLISM: Molecular and Cellular Immunology of Metabolism

28 мая — 2 июня, Родос, Греция

ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ЕААСИ

1–5 июня, Лиссабон, Португалия

ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ-2019

24–29 июня, Новосибирск

INTERNATIONAL CONGRESS OF MUCOSAL IMMUNOLOGY

17–20 июля, Брисбен, Австралия

V НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аллергология и клиническая иммунология для практикующих врачей»

29 сентября — 5 октября, Сочи

INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY

18–22 октября, Пекин, Китай

РААМ 2019, PEDIATRIC ALLERGY AND ASTHMA MEETING

17–19 октября, Флоренция, Италия

17-я зимняя школа «Фундаментальные иммунологические исследования в аллергологии и клинической иммунологии»

24–27 января 2020 г., Трисил, Норвегия

XI ВСЕРОССИЙСКАЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ «Иммунология для врачей»

1–8 февраля 2020 г., г. Пушкинские горы, Псковская область

1 Общероссийский Конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и аутовоспаления в ревматологии»

30 мая - 01 июня 2019 г.
Москва

Конгресс будет посвящен современным направлениям в изучении иммунопатологии, диагностики и достижениям инновационной терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний у взрослых и детей, в том числе ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, ювенильного идиопатического артрита, подагры, системных заболеваний соединительной ткани.



В программе мероприятия:

- Пленарные доклады и заседания
- Тематические и научные сессии
- Постерные секции
- Выставки фармацевтических компаний

Организаторы:



Технический
организатор:



Официальные
информационные
партнеры:



Место проведения: Ренессанс Москва Монарх Центр, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 31А, стр 1
По вопросам участия в конгрессе: тел. +7(915)248-54-35, e-mail: arr.rheumatolog@gmail.com



СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!