



PMЖ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**Аллергология. Иммунология**

MAIN TOPIC  
**ALLERGOLOGY. IMMUNOLOGY**



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

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

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

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

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

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

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

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

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

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

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**РМЖ.**

**Медицинское обозрение**

Т. 7, № 2, 2023

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

**Отпечатано: ООО «Вива-Стар»**

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

Тираж 15 000 экз. Заказ № 329839

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

**Правила оформления статей**, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



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

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

**Дата выхода в свет**

21.04.2023

Главный редактор номера — к.м.н. Э.В. Чурюкина

## Содержание

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

#### Микологические факторы риска развития респираторных аллергозов тяжелого течения у населения, проживающего на юге России

О.П. Уханова, Е.В. Богомолова, П.В. Будников, Э.В. Чурюкина, М.К. Малахова, М.С. Шогенова, Е.А. Голошубова, В.А. Попова, О.З. Пузикова

65

#### Причинно-значимые аллергены и спектр сенсибилизации детей, перенесших пищевую анафилаксию

Т.С. Лепешкова

75

#### Микроэлементозы как предикторы иммунологических нарушений у детей с гипофункцией щитовидной железы, проживающих в районах с различным уровнем техногенного загрязнения

В.А. Попова, О.З. Пузикова, А.А. Кожин, Э.В. Чурюкина, А.В. Московкина, Г.А. Галкина, Д.И. Созаева, Л.В. Кравченко, М.Ю. Зуликарлова

81

#### Клещи домашней пыли: коварство симбиоза

С.И. Барденикова, Т.И. Рычкова, Е.В. Куликова, О.Б. Довгун, Т.Ю. Беляева

89

#### Особенности развития обострений тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с различными фенотипами заболевания

Н.Ю. Кравченко, Т.Н. Молостова, А.С. Белевский, Н.Н. Макарьянц, И.В. Кунеевская, Э.Н. Гайчиева

96

#### Течение хронического риносинусита с синоназальным полипозом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения

Н.В. Бойко, Э.В. Чурюкина, О.Е. Лодочкина, О.П. Уханова

103

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

**Arkadii L. Verkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

**Russian  
Medical Inquiry**

T. 7, № 2, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Infom»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

**Proof-reader**

Vita N. Kalinina

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 15,000 copies. Order № 329839

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law  
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information  
Harmful to Their Health and Development»  
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

**Date of issue:**

April 21, 2023

Chief Editor of the Issue — C. Sc. (Med.) Ella V. Churyukina

# Contents

## ORIGINAL RESEARCH

### **Mycotic risk factors for the development of severe respiratory allergosis in the population of southern Russia**

*O.P. Ukhanova, E.V. Bogomolova, P.V. Budnikov,  
E.V. Churyukina, M.K. Malakhova, M.S. Shogenova,  
E.A. Goloshubova, V.A. Popova, O.Z. Puzikova*

65

### **Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis**

*T.S. Lepeshkova*

75

### **Microelementoses as predictors of immunological disorders in children with hypothyroidism living in the regions with different levels of technogenic pollution**

*V.A. Popova, O.Z. Puzikova, A.A. Kozhin,  
E.V. Churyukina, A.V. Moskovkina, G.A. Galkina,  
D.I. Sozaeva, L.V. Kravchenko, M.Y. Zulpikarova*

81

### **House dust mites: the insidious symbiosis**

*S.I. Bardenikova, T.I. Rychkova, E.V. Kulikova,  
O.B. Dovgun, T.Yu. Belyaeva*

89

### **Specific characteristics of exacerbation development in patients with different phenotypes of severe asthma**

*N.Yu. Kravchenko, T.N. Molostova, A.S. Belevsky,  
N.N. Makaryants, I.V. Kuneevskaya, Z.N. Gaychieva*

96

### **The clinical course of chronic rhinosinusitis with sinonasal polyposis in patients with eosinophilic asthma amid the treatment**

*N.V. Boyko, E.V. Churyukina,  
O.E. Lodochkina, O.P. Ukhanova*

103



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-65-74

## Микологические факторы риска развития респираторных аллергозов тяжелого течения у населения, проживающего на юге России

О.П. Уханова<sup>1,2</sup>, Е.В. Богомолова<sup>3</sup>, П.В. Будников<sup>4</sup>, Э.В. Чурюкина<sup>5,6</sup>, М.К. Малахова<sup>6</sup>,  
М.С. Шогенова<sup>7,8</sup>, Е.А. Голошубова<sup>5</sup>, В.А. Попова<sup>5</sup>, О.З. Пузикова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

<sup>2</sup>КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове, Лермонтов, Россия

<sup>3</sup>БИН РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГАУ ВО КФУ, Казань, Россия

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>7</sup>ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава КБР, Нальчик, Россия

<sup>8</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить концентрацию спор плесневых грибов и причинно-значимых аллергенов пыльцы трав в городах юга России, изучить частоту мультисенситизации у пациентов, страдающих тяжелыми респираторными аллергическими заболеваниями, с учетом определения специфических IgE к плесневым грибам.

**Материал и методы:** согласно международным методикам проведено изучение содержания аэроаллергенов с помощью волюметрических пылеуловителей Буркарда и Ланзони в городах Ставрополе, Краснодаре, Ростове-на-Дону на протяжении 2018–2020 гг. С помощью компонентной аллергодиагностики изучен уровень специфических IgE к небактериальным аллергенам у 143 пациентов (69 детей, 74 взрослых) с аллергическим ринитом и атопической астмой.

**Результаты исследования:** по результатам проведенных аэропалеонтологических исследований установлено высокое содержание спор плесневых грибов в атмосферном воздухе всех изученных городов, которое сочетается с ежегодным ростом концентрации пыльцевых аллергенов в атмосферном воздухе. Для южного региона РФ характерно круглогодичное присутствие аллергенов плесневых грибов с пиками спороношения в июле, августе и сентябре. Пик обращаемости населения совпадал с максимальной концентрацией пыльцы растений и спор плесневых грибов. Данные комплексной аллергодиагностики свидетельствуют о превалировании (71%) мультисенситизированных пациентов, чувствительных к пыльцевым аллергенам и спорам плесневых грибов. Следствием наложения пиков пыления пыльцевых аэроаллергенов и спороношения плесневых грибов является увеличение объема фармакотерапии, назначаемой пациенту, а также снижение его трудоспособности.

**Заключение:** преобладание мультисенситизации у пациентов способствует развитию тяжелых форм респираторных аллергических заболеваний. Данные пациенты нуждаются в своевременном проведении лечебных и профилактических мероприятий. Посредством ежедневного контроля уровня спороношения и содержания в воздухе пыльцевых аллергенов можно избежать контакта с высокими концентрациями причинно-значимых аллергенов и провести необходимую профилактику. Ежегодное проведение аэропалеонтологического мониторинга способствует прогнозированию обострений респираторных аллергических заболеваний у населения и проведению ряда профилактических мероприятий на доврачебном уровне.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** плесневые грибы, амброзия, аэромикология, аэропалеонтология, аллергены, компонентная аллергодиагностика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Уханова О.П., Богомолова Е.В., Будников П.В. и др. Микологические факторы риска развития респираторных аллергозов тяжелого течения у населения, проживающего на юге России. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):65–74. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-65-74.

## Mycotic risk factors for the development of severe respiratory allergosis in the population of southern Russia

O.P. Ukhanova<sup>1,2</sup>, E.V. Bogomolova<sup>3</sup>, P.V. Budnikov<sup>4</sup>, E.V. Churyukina<sup>5,6</sup>, M.K. Malakhova<sup>6</sup>,  
M.S. Shogenova<sup>7,8</sup>, E.A. Goloshubova<sup>5</sup>, V.A. Popova<sup>5</sup>, O.Z. Puzikova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinical Hospital No. 101 of the North Caucasian Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia in Lermontov, Lermontov, Russian Federation

<sup>3</sup>Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup>Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>6</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>7</sup>Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russian Federation

<sup>8</sup>Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russian Federation

**ABSTRACT**

**Aim:** to determine the concentration of mold spores and causative allergens of pollen-producing grasses in the cities of Southern Russia and to assess the prevalence of multisensitization in patients with severe allergic respiratory diseases, taking into consideration mold specific IgE results.

**Patients and Methods:** from 2018 to 2020, concentrations of airborne allergens were evaluated in Stavropol, Krasnodar and Rostov-on-Don according to international techniques, using Burkard and Lanzoni volumetric spore and pollen traps. The levels of non-bacterial allergen-specific IgE were evaluated by allergen component testing in 143 patients (69 children and 74 adults) with allergic rhinitis and atopic asthma.

**Results:** the results of aeropalynology studies demonstrated a high concentration of mold spores in the atmospheric air of all the studied cities co-occurring with seasonal increases in pollen allergen concentrations in the atmospheric air. The South of Russia is characterized by the year-round presence of mold allergens with sporulation peaks in July, August and September. The peak utilization of healthcare services coincided with the maximal concentration of plant pollen and mold spores. The results of comprehensive allergy diagnostic testing suggest that there is a predominance of patients with multisensitization (71%), including sensitization to pollen and mold spore allergens. As a result of the overlapping of the peaks of spreading airborne pollen allergens and mold sporulation, a frequent use of short-acting emergency  $\beta_2$ -agonists and more calls for ambulance service are reported.

**Conclusion:** the predominance of patients with multisensitization leads to the development of severe allergic respiratory diseases. Measures of timely management and prevention are needed for such patients. A daily monitoring of sporulation levels and pollen allergens in the air may help to avoid contacts with high concentrations of causative allergens and to implement the necessary preventive measures. The annual aeropalynology monitoring will provide an opportunity to predict allergen concentrations in the atmospheric air during the current year and to develop a statistically significant monitoring model in the future.

**KEYWORDS:** molds, ragweed, aeromycology, aeropalynology, allergens, allergen component testing.

**FOR CITATION:** *Ukhanova O.P., Bogomolova E.V., Budnikov P.V. et al. Mycotic risk factors for the development of severe respiratory allergosis in the population of southern Russia. Russian Medical Inquiry. 2023;7(2):65–74 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-65-74.*

**ВВЕДЕНИЕ**

Природные аллергены, такие как пыльца растений и споры плесневых грибов — микромицетов, повсеместно распространены на территории Российской Федерации [1]. Однако наиболее тяжелое и продолжительное течение атопических заболеваний наблюдается среди взрослого и детского населения, проживающего на юге страны [1].

Плесневые грибы присутствуют во всех климатогеографических зонах [1–4]. Известно, что их численность может варьировать в широких пределах [2–10]. К числу наиболее часто встречающихся микромицетов окружающей среды можно отнести представителей родов *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Mucor*, *Penicillium* и *Rhizopus*<sup>1</sup> [2–6, 11]. Микромицеты из этих родов входят в список потенциальных аллергенов человека в соответствии с установленными санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.2885-11, т. е. могут вызывать как микотические заболевания у иммунокомпрометированных пациентов, так и аллергические заболевания I типа (астму, аллергический ринит, конъюнктивит, крапивницу и анафилактический шок и др.) [1, 3–6, 8, 11–13].

В настоящее время многочисленными исследованиями доказано значение микогенной сенсибилизации в патогенезе аллергического ринита, бронхиальной астмы, экзогенного аллергического альвеолита и атопического дерматита<sup>2</sup> [12, 14–20]. Некоторые штаммы микромицетов могут синтезировать до 40 отдельных макромолекул, индуцирующих синтез специфических иммуноглобулинов класса E (IgE) [21]. Подавляющее количество зарегистрированных аллергенов принадлежит к четырем родам микромицетов: *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* [22]. Распространенная и недооцененная сенсибилизация обусловлена микроскопическими размерами спор грибов (от 1 до 5 мкм), что позволяет им проникать в дыхательные пути человека, вызывая клинические симптомы респираторных аллергозов [4].

Сезонное проявление грибковой аллергии связано с одновременным периодом максимального пыления растений из семейства злаковых (тимофеевка), сложноцветных (амброзия) и деревьев (береза) и периодом активного спороношения грибов рода *Cladosporium* и *Alternaria* [4, 23]. Особенностью респираторных проявлений аллергии, связанной со спорами грибов родов *Penicillium*, *Cladosporium*, *Aspergillus* и *Alternaria*, является наслаивание клинических симптомов поллиноза с мая по ноябрь [4, 23]. Сочетанная сенсибилизация к ним неизбежно ведет к развитию SCUAD-синдрома (англ.: severe chronic upper-airway disease) — особого фенотипа тяжелого аллергического ринита [4, 23–28].

Показатели частоты сенсибилизации к грибам при различных аллергических заболеваниях варьируют в широких пределах (от 12 до 60%) в зависимости от рода гриба и принадлежности пациента к группе риска по атопии [29]. Моносенсибилизация у пациентов с респираторными аллергическими заболеваниями встречается реже, чем олиго- или мультисенсибилизация [4, 23, 29]. Как правило, при первом типе аллергических (атопических, IgE-зависимых) заболеваний этиологическим фактором являются несколько аллергенов. Перекрестные аллергические реакции на плесневые грибы характерны между родами и видами [1–4, 29].

Гиподиагностика сенсибилизации к грибам повсеместна, так как грибы зачастую не учитываются в качестве этиологического фактора [4]. Объясняется это отсутствием стандартизированных и разрешенных к применению диагностических водно-солевых экстрактов грибковых аллергенов для выявления сенсибилизации у пациентов *in vivo* [4].

**Цель исследования:** определить концентрацию спор плесневых грибов и причинно-значимых аллергенов пыльцы трав в городах юга России, изучить частоту мультисенсибилизации у пациентов, страдающих тяжелыми респираторными аллергическими заболеваниями, с учетом определения специфических IgE к плесневым грибам.

<sup>1</sup> Руководство ВОЗ по качеству воздуха в помещениях: сырость и плесень. 2009 г.

<sup>2</sup> Allergen nomenclature IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. (Electronic resource.) URL: <http://www.allergen.org/index.php>. (access date: 19.01.2023).

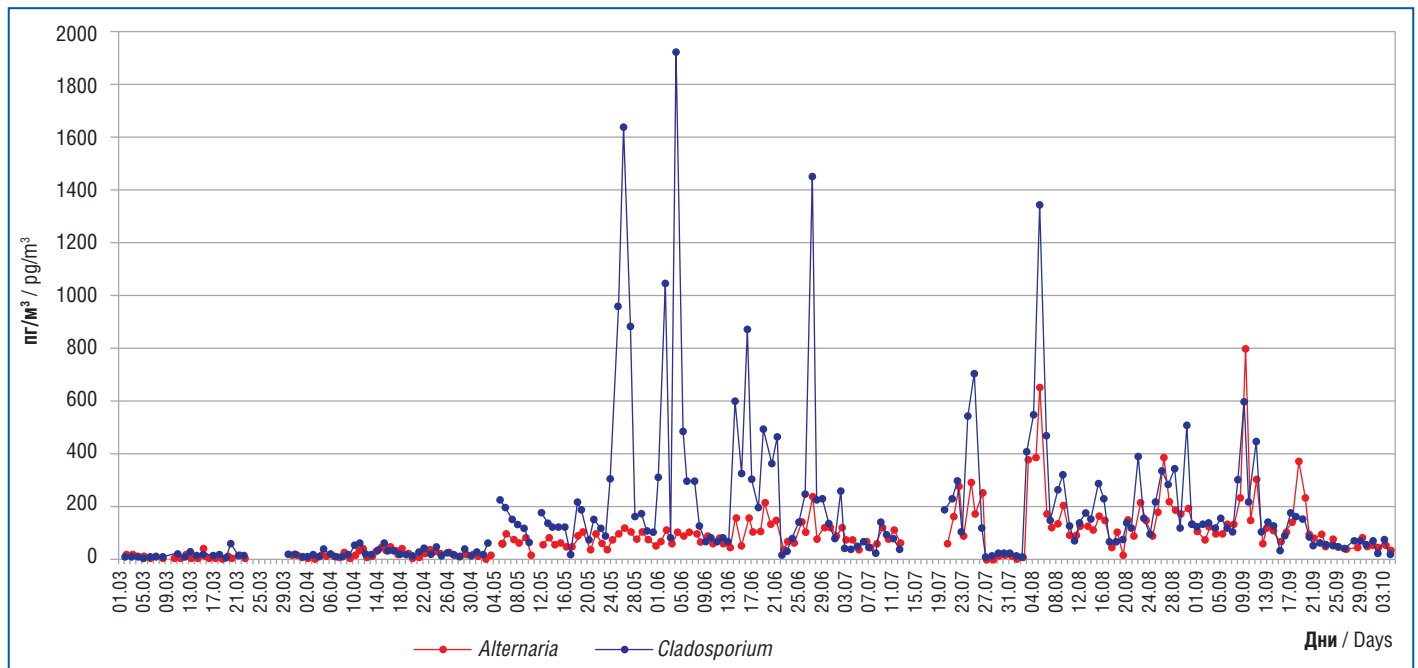


Рис. 1. Концентрация спор плесневых грибов в г. Ставрополе в марте — октябре 2020 г.

Fig. 1. The concentration of mold spores in Stavropol in March – October 2020

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Точная идентификация причинно-значимого аллергена является неотъемлемой частью диагностики и лечения аллергических заболеваний. В Краснодаре, Ростове-на-Дону и Ставрополе мы используем комплексный подход диагностики респираторных аллергозов с 2018 г. Он заключается в сборе анамнеза, жалоб, обследовании пациентов (кожные тесты и аллергокомпонентная диагностика), а также оценке тяжести респираторных симптомов. Аэропалеонтологические исследования проводили в 2018–2020 гг. с помощью волюметрических пылеуловителей Буркарда и Ланзони согласно стандартным международным методикам [4, 23, 30]. Барабан ловушки снабжен часовым механизмом, что способствует плановой ее работе на протяжении одной недели и обеспечивает непрерывную фиксацию концентрации спор плесневых грибов на липкую ленту [31–33]. Волюметрические ловушки работают по принципу Хирста — скорость засасывания атмосферного воздуха соответствует характеру дыхания взрослого человека — 10 л/мин. Идентификацию микромицет и определение количества спор плесневых грибов в 1 м<sup>3</sup> атмосферного воздуха осуществляли при микроскопическом исследовании окрашенных препаратов с помощью микроскопа «Ломо-Микмед 6» с последующими математическими расчетами [1, 4, 34].

Определение специфического IgE к небактериальным аллергенам проводилось с помощью аллергодиагностики *in vitro* ImmunoCAP ISAC и аллергочипа Alex2 в сыворотке крови пациентов [35]. Всего исследовано 143 биообразца крови пациентов (69 детей и 74 взрослых), проживающих в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах. У всех пациентов были выставлены диагнозы: «Аллергический ринит, вызванный пылью растений» (МКБ-10: J30.1) и «Астма с преимущественно аллергическим компонентом» (МКБ-10: J45.0).

**Статистическая обработка материала.** Для сравнения частоты встречаемости грибковой сенсибилизации у детей и взрослых, а также определения различий

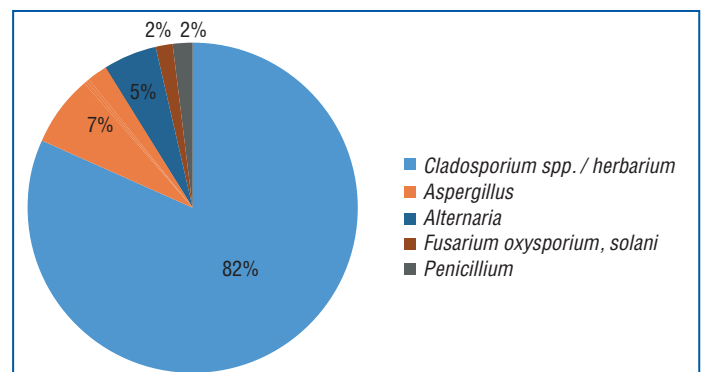


Рис. 2. Роды плесневых грибов, споры которых наиболее часто регистрировали в атмосферном воздухе в августе — сентябре 2020 г. в г. Краснодаре

Fig. 2. Mold genera producing spores which were most frequently recorded in the atmospheric air of Krasnodar in August – September 2020

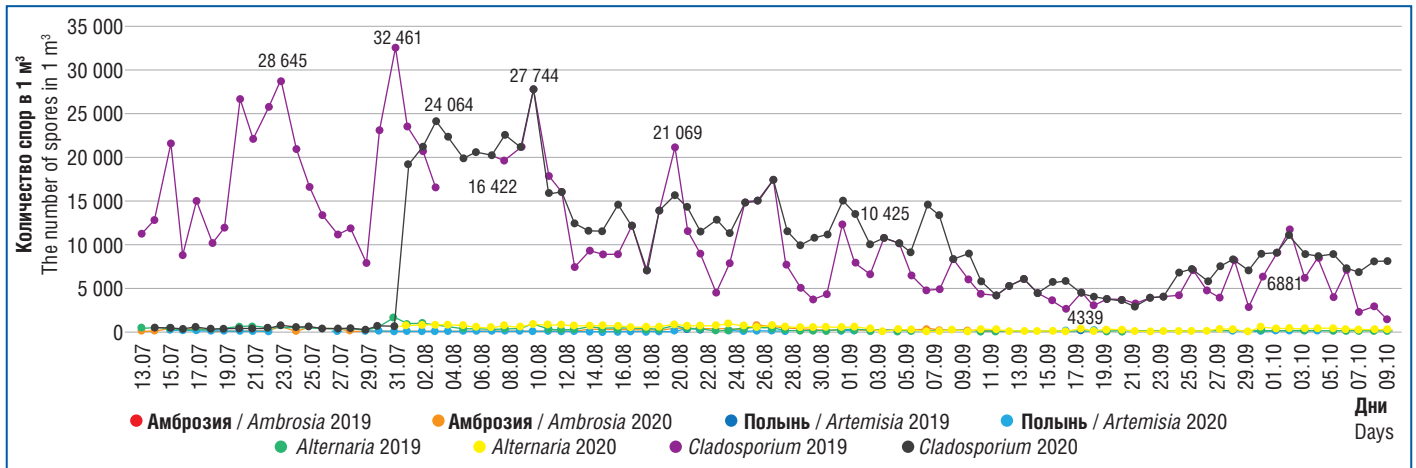
в частоте встречаемости мультисенсибилизации в основной (сенсibilизированные к микромицетам пациенты) и контрольной группах использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Уровень статистической значимости принимали равным 0,05 ( $p=0,05$ ). Корреляционный анализ проводили с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ) с оценкой статистической значимости отличия от нулевого значения коэффициента. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции:  $|r| \leq 0,25$  — слабая корреляция;  $0,25 < |r| < 0,75$  — умеренная корреляция;  $|r| \geq 0,75$  — сильная корреляция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### РЕЗУЛЬТАТЫ АЭРОПАЛЕОНТОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для южного региона РФ характерно круглогодичное присутствие аллергенов плесневых грибов с пиками спорности в июле, августе и сентябре [4, 23]. На рисунках 1–3 показано, как уровень спорности микромицетов моно-





**Рис. 3.** Динамика концентрации спор плесневых грибов в период аэропаллинологического мониторинга в марте — октябре 2019–2020 гг. в г. Ростове-на Дону  
**Fig. 3.** Changes in the concentrations of mold spores during the aeropalynology monitoring in March – October 2019–2020 in Rostov-on-Don

тонно и синхронно увеличивался, достигая высоких и очень высоких концентраций в июле — сентябре 2019–2020 гг.

Прослеживается значительное преобладание концентрации спор грибов рода *Cladosporium* над количеством спор грибов рода *Alternaria*.

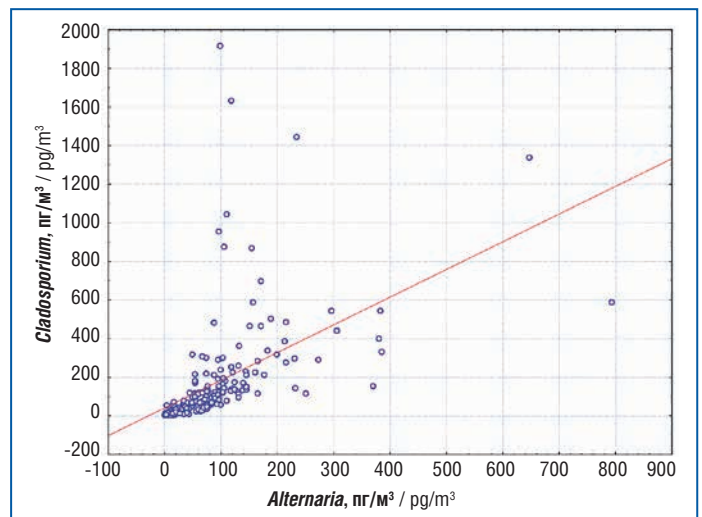
Нами также выявлена сильная корреляционная связь по Спирмену ( $r=0,79$ ;  $p<0,0001$ ) между грибами рода *Cladosporium* и *Alternaria* (рис. 4).

Согласно круглогодичным данным регистрации спор плесневых грибов и пыльцевого мониторинга календари цветения растений и спороношения микромицетов в городах Ставрополе, Краснодаре и Ростове-на-Дону за 2019–2020 гг. имели идентичную структуру (рис. 5–7).

Наиболее тяжелые респираторные симптомы отмечаются у пациентов именно в период совпадения пыления амброзии с пиком спороношения микромицетов [4, 23].

Концентрация пыльцы амброзии в Ставрополе достигает максимальных значений —  $323 \text{ пг/м}^3$  — в третьей декаде августа, и с каждым годом отмечается рост показателя (рис. 8).

Однако данные, зарегистрированные на ловушке Ланзони в г. Краснодаре за последние 3 года, демонстрируют в 4 раза более высокое содержание пыльцы амброзии в  $1 \text{ м}^3$  воздуха, чем в г. Ставрополе (рис. 9).



**Рис. 4.** График, демонстрирующий статистически сильную корреляционную связь по Спирмену ( $r=0,79$ ;  $p<0,0001$ ) концентрации плесневых грибов родов *Alternaria* и *Cladosporium* в г. Ставрополе

**Fig. 4.** Diagram demonstrating the Spearman correlation — a statistically strong relationship ( $r=0.79$ ;  $p<0.0001$ ) between the concentrations of the mold species *Alternaria* and *Cladosporium* in Stavropol

Растения / микромицеты Herb / Micromycetes	Март March	Апрель April	Май May	Июнь June	Июль July	Август August	Сентябрь September	Октябрь October
<i>Alternaria</i>	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Very high risk	Very high risk	High risk	Low risk
<i>Cladosporium</i>	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Very high risk	Very high risk	High risk	Low risk
Польнь / <i>Artemisia</i>	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk
Амброзия / <i>Ambrosia</i>	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	Low risk

  Низкий риск: до 10 п.з. / Low risk: up to 10 p.g.   
   Средний риск: до 30 п.з. / Mild risk: up to 30 p.g.  
  Высокий риск: до 100 п.з. / High risk: up to 100 p.g.   
   Очень высокий риск: свыше 300 п.з. / Very high risk: over 300 p.g.

**Рис. 5.** Фрагмент календаря цветения растений и спороношения грибов в г. Ростове-на-Дону, 2019 г. (Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А.). П.з. — пыльцевые зерна

**Fig. 5.** Fragment of the calendar of flowering plants and fungal sporulation of Rostov-on-Don 2019 (Churyukina E.V., Goloshubova E.A.). P.g. — pollen grains

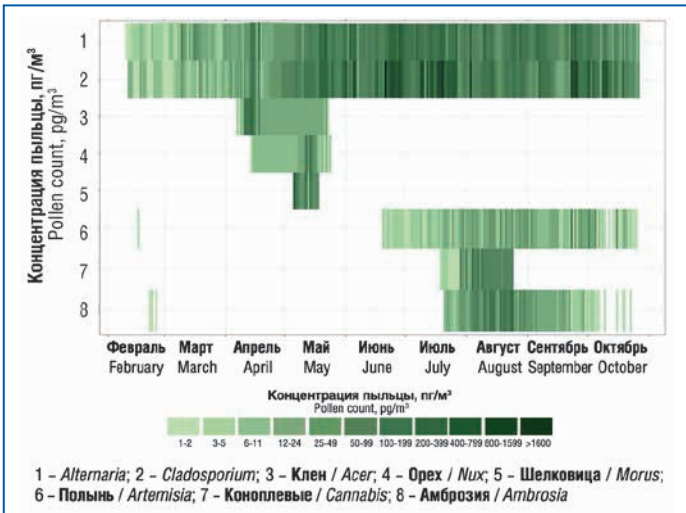


Рис. 6. Фрагмент календаря цветения растений и спороношения грибов в г. Ставрополе, 2019 г. (Уханова О.П., Северова Е.Э., Желтова И.В.)

Fig. 6. Fragment of the calendar of flowering plants and fungal sporulation in Stavropol 2019 (Ukhanova O.P., Severova E.E., Zheltova I.V.)

В Ростове-на-Дону наблюдается рост концентрации пыльцевых зерен (п.з.) амброзии и полыни с пиком концентрации (амброзия — до 703 п.з. в 1 м<sup>3</sup> воздуха) во второй половине августа и длительным сохранением высоких концентраций до начала октября (рис. 10) [23].

Таким образом, споры плесневых грибов в атмосферном воздухе обнаруживаются на протяжении всего периода аэропалеонтологического мониторинга в южных городах России. Значительный рост концентраций спор микроорганизмов в атмосферном воздухе совпадает с вегетацией ветроопыляемых растений в городах Ставрополе, Краснодаре и Ростове-на-Дону, что способствует росту аллергенной нагрузки и возникновению мультисенситизации у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ОБРАЗЦОВ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ**

Нами был проведен анализ результатов исследования биообразцов крови 143 пациентов методом компонентной аллергодиагностики *in vitro* [35]. У всех пациентов клиническая картина респираторных симптомов отличалась от основного потока обратившихся за медицинской помощью к аллергологу-иммунологу выраженной назальной и бронхиальной обструкцией. Пик

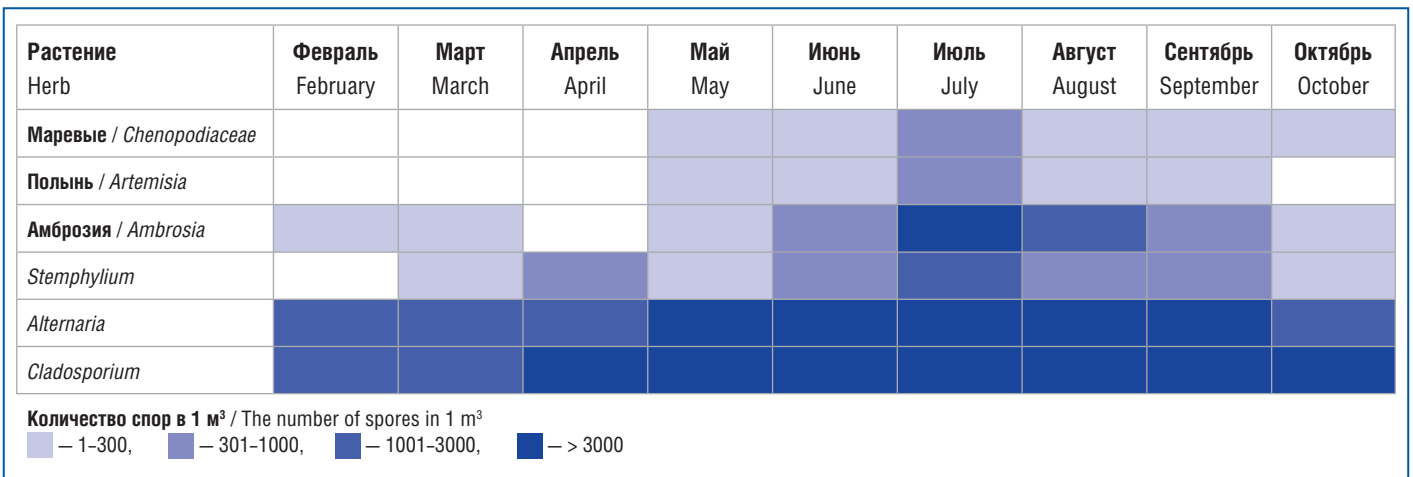


Рис. 7. Фрагмент календаря цветения растений и спороношения грибов в г. Краснодаре, 2019 г. (Малахова М.К.)

Fig. 7. Fragment of the calendar of plant blooming and fungal sporulation in Krasnodar in 2019 (Malakhova M.K.)

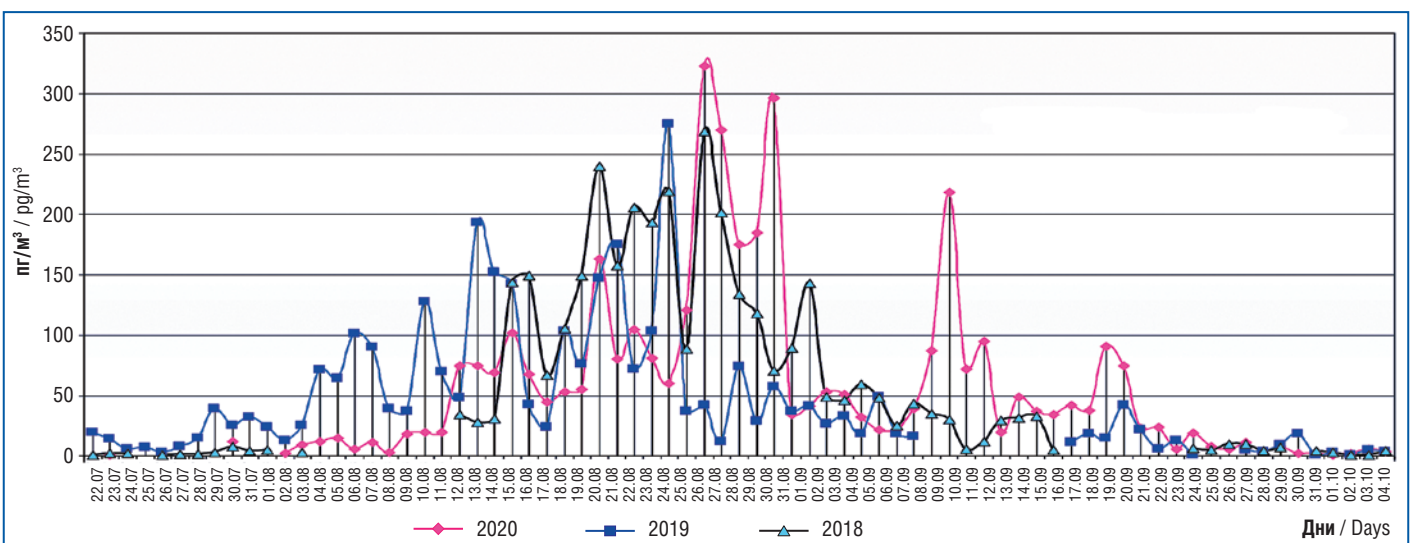
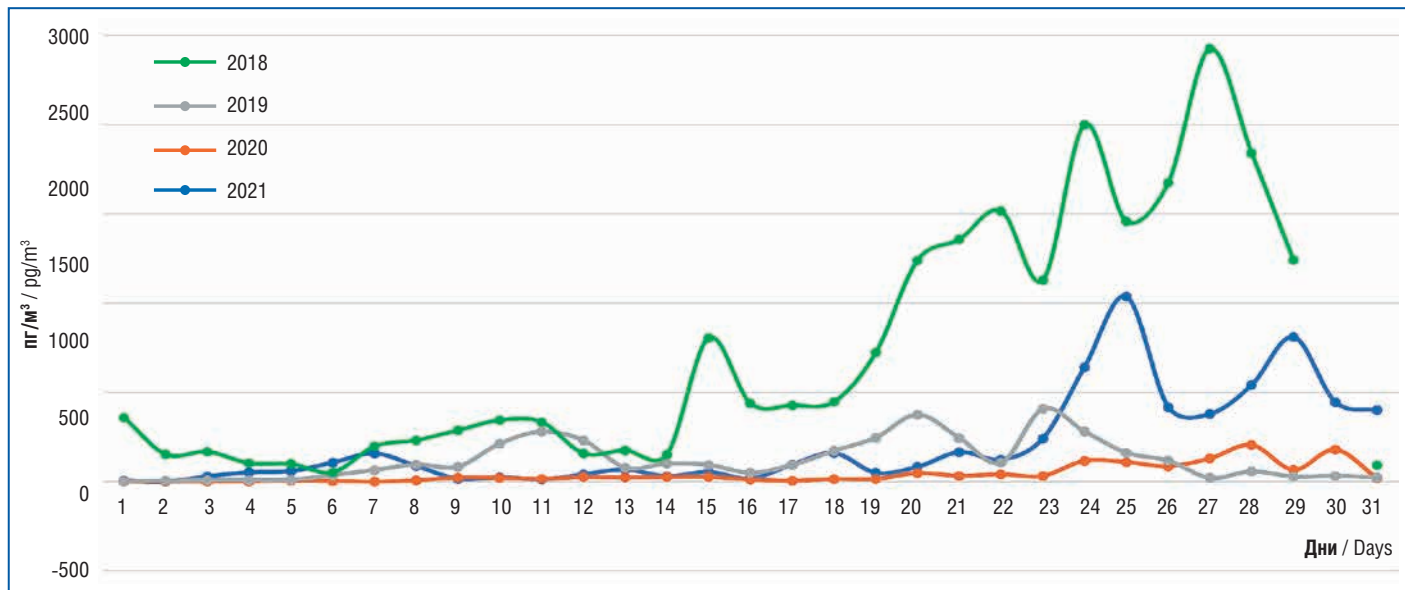
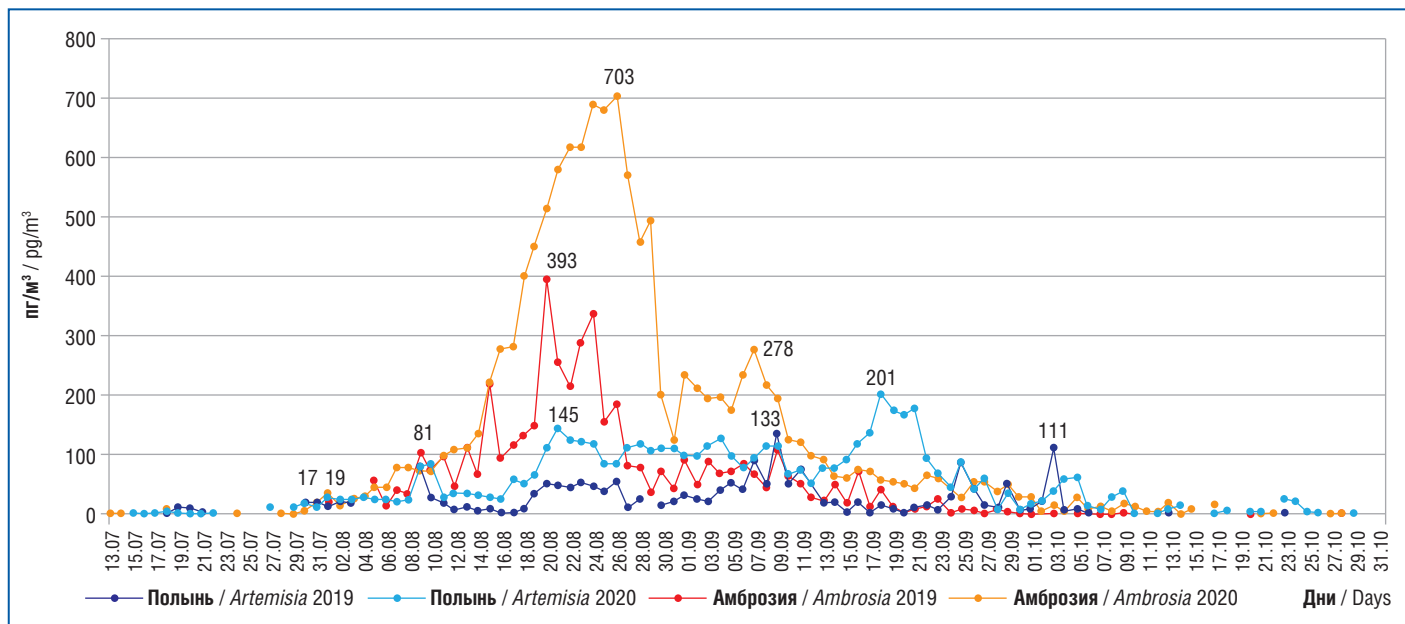


Рис. 8. Распределение концентрации пыльцы амброзии по годам, г. Ставрополь

Fig. 8. Distribution of ragweed pollen concentration by year, Stavropol



**Рис. 9.** Концентрация пыльцы амброзии в августе в разные годы (2018–2021) в г. Краснодаре  
**Fig. 9.** Distribution of ragweed pollen concentration in August by year in Krasnodar (2018–2021)



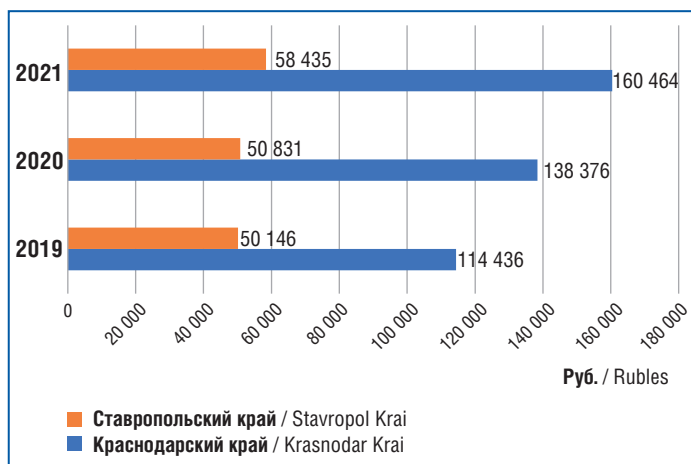
**Рис. 10.** Динамика концентрации пыльцевых зерен амброзии и полыни в период мониторинга в июле — октябре 2019–2020 гг. в г. Ростове-на Дону  
**Fig. 10.** Changes in the concentration of ragweed and wormwood pollen grains in the monitoring period of July – October 2019–2020, Rostov-on-Don

обращаемости населения совпадал с максимальной концентрацией пыльцы растений и спор плесневых грибов с третьей декады июля по сентябрь 2019–2021 гг. В этот же период отмечено увеличение продаж препаратов короткодействующего  $\beta_2$ -агониста для купирования бронхиальной обструкции у пациентов с астмой. Анализ выявил ежегодное увеличение продаж, что косвенно указывает на увеличение заболеваемости пациентов (рис. 11).

Сенсибилизацию к спорам плесневых грибов (основная группа) имели менее половины от общего числа пациентов — 68 (47,6%), остальные (группа сравнения) — 75 (52,4%) пациентов — таковой сенсибилизации не имели. Средний возраст пациентов основной группы составил

16,03±12,31 года (от 1 года до 70 лет), группы сравнения — 28,19±18,627 года (от 1 года до 85 лет). В основной группе были сенсибилизированы к микромицетам 37 (54,5%) пациентов мужского пола и 31 (45,5%) — женского пола. У детей чаще, чем у взрослых, выявлялась сенсибилизация к грибам ( $\chi^2=9,48$ ;  $p=0,003$ ). По результатам нашего исследования было выявлено 42 ребенка и 26 взрослых, сенсибилизированных к микромицетам.

К грибам рода *Alternaria* были сенсибилизированы 55 (81%) пациентов, 12 (18%) — к грибам рода *Aspergillus*, 6 (9%) — к грибам рода *Cladosporium*. Из основной группы 63 (92,6%) человека имели сенсибилизацию к спорам одного рода грибов, 5 (7,4%) — к двум и более родам микромицетов.



**Рис. 11.** Динамика продаж короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов в городах юга России в августе 2019–2021 гг.

**Fig. 11.** Changes in the August sales of short-acting emergency  $\beta_2$ -agonists in the cities of Southern Russia over the period of 2019–2021

В основной группе выявлено 49 (72%) пациентов, сенсibilизированных к главному аллергену — амброзии и плесени одновременно. В группе сравнения сенсibilизацию к амброзии имели 42 (57%) человека.

Установлено, что 48 (71%) пациентов основной группы были мультисенсibilизированы к Alt a1, Cla h8 и/или Asp f1 с Amb a1, Phl p1-6, Bet v1 и другим аллергенам. В группе сравнения мультисенсibilизацию имели 43 (58%) пациента. Группы статистически значимо не различались по количеству пациентов с моно-, олиго- и мультисенсibilизацией (рис. 12).

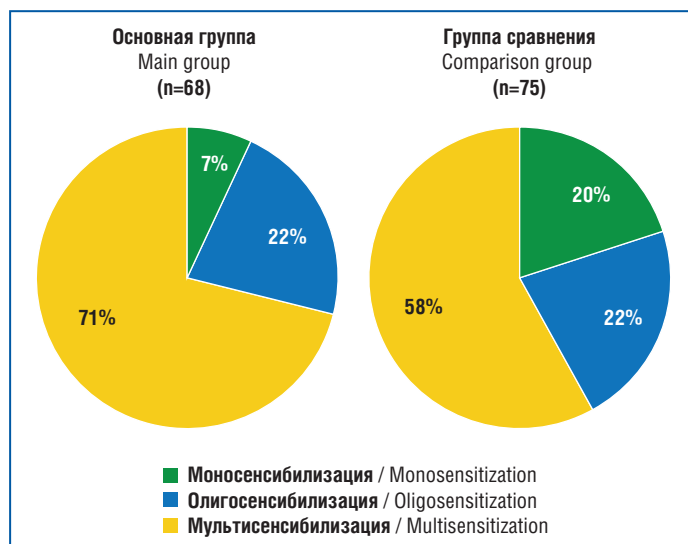
## ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие заслуживающих доверия данных о распространенности поллинозов и грибковой сенсibilизации среди детского населения южных регионов России и недостаточные сведения об особенностях этиологии, клинических проявлений и течения пыльцевой аллергии у населения сдерживают эффективность работы специализированной аллергологической помощи.

Немаловажным фактором является недостаточная информированность не только пациентов, но и врачей аллергологов-иммунологов или ЛОР-врачей, оказывающих помощь амбулаторным пациентам в поликлинике в рамках специализированной медицинской помощи, о процессе специфической терапии и выбора препарата для лечения пациентов с аллергическим ринитом и астмой.

Таким образом, пациент с пыльцевой и грибковой мультисенсibilизацией, получающий лечение пыльцевыми аллергенами с положительным эффектом, но с сохраняющимися проявлениями аллергии на плесень, может быть разочарован получаемым лечением. Крайне важно информировать пациентов, страдающих респираторной аллергией, об уровне содержания спор плесневых грибов и пыльцевых зерен в атмосферном воздухе как в текущий период времени, так и ретроспективно, т. е. своевременно проводить мониторинг аэроаллергенов [36].

Ежегодное проведение аэропалеонтологического мониторинга в городах Ставрополе, Краснодаре, Ростове-на-Дону способствует формированию сети аэропалеонтологическо-



**Рис. 12.** Частота выявления моно-, олиго- и мультисенсibilизации у пациентов основной группы и группы сравнения

**Fig. 12.** The rate of detected mono-, oligo- and multisensitization in patients of the study and comparison groups

го мониторинга юга России для построения статистических моделей и прогнозирования очередного сезона паллиации. В зарубежной литературе представлено большое количество данных аэропалеонтологического мониторинга, акцентирующих внимание на грибковую сенсibilизацию у детей, которая была подтверждена в нашем исследовании [12, 14, 37].

Необходимо проведение курсов профессионального усовершенствования навыков врачей для правильного выбора препарата оказания неотложной помощи и проведения в дальнейшем специфической терапии пациентам с атопией.

Стандартизация сублингвальных аллергенов с последующей возможностью применения в аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) пациентов, сенсibilизированных к спорам плесневых грибов, особенно с мультисенсibilизацией, поможет достигнуть стойкой ремиссии, исключить возникновение тяжелых, жизнеугрожающих состояний. Установлено, что использование компонентной аллергодиагностики ImmunoCAP ISAC и аллергочипа Alex2 является информативным и безопасным методом обследования пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо и далее изучать комплекс новых и ретроспективных данных об уровне пыления и спороношения потенциально опасных главных сенсibilизирующих аэроаллергенов региона: амброзии, тимофеевки, березы, микромицетов родов *Alternaria* и *Cladosporium* с активным использованием региональных календарей пыления и спороношения. Контроль врачей за календарем цветения и спороношения поможет в своевременном выборе тактики лечебных и профилактических мер. Преобладание мультисенсibilизации у пациентов является фактором риска развития тяжелых форм респираторных аллергических заболеваний, что требует персонализированного и грамотного подхода в плане их терапии.



## Литература

1. Уханова О.П., Богомолова Е.В. Аэроаллергены.: учеб.-метод. пособие. Новосибирск: ЦРНС; 2015.
2. Микроскопические грибы в воздушной среде Санкт-Петербурга. Под ред. Бондарцевой М.А., Богомоловой Е.В., Великовой Т.Д. и др. СПб.: Химиздат; 2012.
3. Богомолова Е.В., Уханова О.П. Биопоражение внутренней среды жилищ потенциально аллергенными микроскопическими грибами как фактор риска для здоровья. Российский аллергологический журнал. 2013;4:13–17.
4. Чурюкина Э.В., Назарова Е.В. Особенности грибкового спектра воздушной среды в Ростовской области по результатам аэропалеонтологического мониторинга 2019 года. Российский аллергологический журнал. 2021;18(2):32–45. DOI: 10.36691/RJA1415.
5. Чуприна О.В. Эколого-гигиеническая оценка микологической обсеменности жилой среды: дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
6. Козлова Я.И. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008.
7. Марфенина О.Е., Фомичева Г.М. Потенциально патогенные микелиальные грибы в среде обитания человека. Современные тенденции. Микология сегодня. 2007;1:235–266.
8. Озерская С.М., Иванушкина Н.Е., Кочкина Г.А.. Патогенные грибы: категоризация биологического риска и разнообразие. Микология сегодня. 2007;1:268–282.
9. Озерская С.М., Иванушкина Н.Е., Кочкина Г.А. Микроскопические грибы в связи с проблемами биологической безопасности (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2011;13(3):3–12.
10. Fischer G., Dott W. Relevance of airborne fungi and their secondary metabolites for environmental, occupational and indoor hygiene. Arch Microbiol. 2003;179(2):75–82. DOI: 10.1007/s00203-002-0495-2.
11. Петрова-Никитина А.Д., Мокеева В.Л., Желтикова Т.М. и др. Микобиота домашней пыли г. Москвы. Микология и фитопатология. 2000;34(3):25–33.
12. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысков Ю.А. и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001;2:19–22.
13. Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. М.: Мир; 2001.
14. Аак О.В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсибилизации (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2005;7(2):12–16.
15. Общая аллергология. Под ред. Федосеева Г.Б., Елинова Н.П. СПб.: Нордмед; 2001.
16. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. Br Med J. 2002;325:411–414. DOI: 10.1136/bmj.325.7361.411.
17. Kurup V.P., Shen, H.-D., Vijay H. Immunobiology of fungal allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2002;129:181–188. DOI: 10.1159/000066780.
18. Greenberger P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(5):685–692. DOI: 10.1067/mai.2002.130179.
19. Lee S.K., Kim S.S., Nahm D.H. et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by *Fusarium napiforme* in a home environment. Allergy. 2000;55:1190–1193. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00650.x.
20. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):545–563. DOI: 10.1128/CMR.15.4.545-563.2002.
21. Frew A.J. Mold allergy: Some progress made, more needed. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(2):216–218. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.038.
22. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. Fungal allergens. Microbiol Rev. 1995;8(2):161–179. DOI: 10.1128/CMR.8.2.161.
23. Чурюкина Э.В., Уханова О.П., Голошубова Е.А. Аэропалеонтологический мониторинг воздушной среды в Ростовской области: результаты сезона палинации 2019 года. Российский аллергологический журнал. 2020;4(17):57–65. DOI: 10.36691/RJA1387.
24. Елинов Н.П. Токсигенные грибы в патологии человека. Проблемы медицинской микологии. 2002;4(4):3–7.
25. Gani F., Lombardi C., Bonizzoni G. et al. The Characteristics of Severe Chronic Upper-Airway Disease (SCUAD) in Patients with Allergic Rhinitis: A Real-Life Multicenter Cross-Sectional Italian Study. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(4):333–337. DOI: 10.1159/000495305.
26. Микология сегодня. Под ред. Дьякова Ю.Т., Сергеева Ю.В. Т. 1. М.: Национальная академия микологии. 2007:283–304.
27. Marasas W.F.O., Nelson P.E. Mycotoxicology. Introduction to the mycology, plant pathology, chemistry, toxicology and pathology of naturally occurring mycotoxins in animals and man. Pennsylvania State University Press; 1987.
28. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., Ващенко Т.Б. Эффективность и безопасность интерлейкина-2 в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. Российский аллергологический журнал. 2006;4:17–21.
29. Царев С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики. Астма и аллергия. 2015;3:3–6.
30. Gutarowska B., Piotrowska M. Methods of mycological analysis in buildings. Building and Environment. 2007;42:1843–1850. DOI: 10.1016/j.buildenv.2006.02.015.
31. Кулько А.Б. Атлас условно-патогенных грибов рода *Aspergillus* — возбудителей бронхолегочных инфекций. М.: МНПЦБТ; 2012.
32. Hayes R.B., van Niewenhuizen J.P., Raatgever J.W., Kate F.J.W. Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. Food Chem Toxicol. 1984;22:39–44. DOI: 10.1016/0278-6915(84)90050-4.
33. Matysik S., Herbarth O., Mueller A. Determination of volatile metabolites originating from mould growth on wall paper and synthetic media. J Microbiol Methods. 2008;75:182–187. DOI: 10.1016/j.mimet.2008.05.027.
34. Wady L., Larsson L. Determination of microbial volatile organic compounds adsorbed on house dust particles and gypsum board using SPME/GC-MS. Indoor Air. 2005;15:27–32. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2005.00293.x.
35. Чурюкина Э.В., Дударева М.В., Колесникова Н.В. и др. Компонентная диагностика аллергии как инструмент, определяющий тактику ведения пациентов с аллергическими заболеваниями. Российский аллергологический журнал. 2021;18(3):105–112. DOI: 10.36691/RJA1432.
36. Марфенина О.Е. Антропогенная экология почвенных грибов. М.: Медицина для всех; 2005.
37. Kari R., Marina L., Helena M. et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91(3):280–287. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63531-4.

## References

1. Ukhanova O.P., Bogomolova E.V. Aeroallergens. Educational and methodical manual. Novosibirsk: CRNS; 2015 (in Russ.).
2. Microscopic fungi in the air of Saint-Petersburg. Bondartseva M.A., Bogomolova E.V., Velikova T.D. et al., eds. SPb.: Himizdat; 2012 (in Russ.).
3. Bogomolova E.V., Ukhanova O.P. Bio-contamination of the internal environment of dwellings with potentially allergenic microscopic fungi as a risk factor for health. Russian Allergological Journal. 2013;4:13–17 (in Russ.).
4. Churyukina E.V., Nazarova E.V. Features of the fungal spectrum in the air environment in the Rostov region according to the results aeropalynologic monitoring 2019. Russian Journal of Allergy. 2021;18(2):32–45. DOI: 10.36691/RJA1415 (in Russ.).
5. Chuprina O.V. Ecological and hygienic assessment of mycological contamination of the living environment: thesis. M.; 2006 (in Russ.).
6. Kozlova Ya.I. Mycogenic allergy in residents of premises affected by micromycetes: thesis. SPb.; 2006 (in Russ.).
7. Marfenina O.E., Fomicheva G.M. Potentially pathogenic mycelial fungi in human habitat. Current trends. Mycology today. 2007;1:235–266 (in Russ.).
8. Ozerskaya S.M., Ivanushkina N.E., Kochkina G.A. Pathogenic fungi: biological risk categorization and diversity. Mycology today. 2007;1:268–282 (in Russ.).
9. Ozerskaya S.M., Ivanushkina N.E., Kochkina G.A. Microscopic fungi in connection with the problems of biological safety (review). Problems of medical mycology. 2011;13(3):3–12 (in Russ.).
10. Fischer G., Dott W. Relevance of airborne fungi and their secondary metabolites for environmental, occupational and indoor hygiene. Arch Microbiol. 2003;179(2):75–82. DOI: 10.1007/s00203-002-0495-2.

11. Petrova-Nikitina A.D., Mokeeva V.L., Zheltikova T.M. et al. Mycobiota of house dust of Moscow. Mycology and phytopathology. 2000;34(3):25–33 (in Russ.).
12. Frolova E.V., Gmshinsky I.V., Lysikov Y.A. et al. Diagnosis of allergic enteropathy in children. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2001;(2):19–22 (in Russ.).
13. Sutton D., Fothergill A., Rinaldi M. Determinant of pathogenic and conditionally pathogenic fungi. Moscow: Mir; 2001 (in Russ.).
14. Aak O.V. Allergens of mushrooms. Features of mycogenic sensitization (review). Problems of medical mycology. 2005;7(2):12–16 (in Russ.).
15. General allergology. Fedoseev G.B., Elinov N.P., eds. St. Petersburg: Nordmed; 2001;1:98–113 (in Russ.).
16. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. Brit Med J. 2002;325:411–414. DOI: 10.1136/bmj.325.7361.411.
17. Kurup V.P. Shen, H.-D., Vijay H. Immunobiology of fungal allergens. Int Arch Allergy Immunol. 2002;129:181–188. DOI: 10.1159/000066780.
18. Greenberger P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol. 2002;110(5):685–692. DOI: 10.1067/mai.2002.130179.
19. Lee S.K., Kim S.S., Nahm D.H. et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by *Fusarium napiforme* in a home environment. Allergy. 2000;55:1190–1193. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2000.00650.x.
20. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):545–563. DOI: 10.1128/CMR.15.4.545-563.2002.
21. Frew A.J. Mold allergy: Some progress made, more needed. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(2):216–218. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.038.
22. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. Fungal allergens. Microbiol Rev. 1995;8(2):161–179. DOI: 10.1128/CMR.8.2.161.
23. Churyukina E.V., Ukhanova O.P., Goloshubova E.A. Aeropalinological monitoring of the air environment in the Rostov region: results of the 2019 palination season. Russian Allergological Journal. 2020;4(17):57–65 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1387.
24. Elinov N.P. Toxigenic fungi in human pathology. Problems of medical mycology. 2002;4(4):3–7 (in Russ.).
25. Gani F., Lombardi C., Bonizzoni G. et al. The Characteristics of Severe Chronic Upper-Airway Disease (SCUAD) in Patients with Allergic Rhinitis: A Real-Life Multicenter Cross-Sectional Italian Study. Int Arch Allergy Immunol. 2019;178(4):333–337. DOI: 10.1159/000495305.
26. Mycology today. Dyakov Yu.T., Sergeev Yu.V., eds. Vol. 1. M.: National Academy of Mycology; 2007:283–304 (in Russ.).
27. Marasas W.F.O., Nelson P.E. Mycotoxicology. Introduction to the mycology, plant pathology, chemistry, toxicology and pathology of naturally occurring mycotoxicoses in animals and man. Pennsylvania State University Press; 1987.
28. Churyukina E.V., Sizyakina L.P., Vashchenko T.B. Efficacy and safety of interleukin-2 in the complex treatment of patients with hormone-dependent severe bronchial asthma. Russian Allergological Journal. 2006;4:17–21 (in Russ.).
29. Tsarev S.V. Allergy to mushrooms: features of clinical manifestations and diagnosis. Astma i allergiya. 2015;3:3–6 (in Russ.).
30. Gutarowska B., Piotrowska M. Methods of mycological analysis in buildings. Building and Environment. 2007;42:1843–1850. DOI: 10.1016/j.buildenv.2006.02.015.
31. Kulko A.B. Atlas of conditionally pathogenic fungi of the genus *Aspergillus* — pathogens of bronchopulmonary infections. Moscow: MNPTSBT; 2012:160 (in Russ.).
32. Hayes R.B., van Nieuwenhuize J.P., Raatgever J.W., Kate F.J.W. Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. Food Chem Toxicol. 1984;22:39–44. DOI: 10.1016/0278-6915(84)90050-4.
33. Matysik S., Herbarth O., Mueller A. Determination of volatile metabolites originating from mould growth on wall paper and synthetic media. J Microbiol Methods. 2008;75:182–187. DOI: 10.1016/j.mimet.2008.05.027.
34. Wady L., Larsson L. Determination of microbial volatile organic compounds adsorbed on house dust particles and gypsum board using SPME/GC-MS. Indoor Air. 15:27–32. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2005.00293.x.
35. Churyukina E.V., Dudareva M.V., Kolesnikova N.V. et al. Component diagnostics of allergy as a tool that determines the tactics of management of patients with allergic diseases. Russian Allergological Journal. 2021;18(3):105–112 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA1432.
36. Marfenina O.E. Anthropogenic ecology of soil fungi. M.: Medicine for all; 2005 (in Russ.).
37. Kari R., Marina L., Helena M. et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91(3):280–287. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63531-4.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Уханова Ольга Петровна** — д.м.н., профессор кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, главный внештатный специалист МЗ СК и СКФО, заведующая Северо-Кавказским центром аллергологии-иммунологии в КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове; 357341, Россия, г. Лермонтов, ул. Ленина, д. 26; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

**Богомолова Евгения Валентиновна** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов БИН РАН; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2, литера В; ORCID iD 0000-0002-6295-1931.

**Будников Павел Владимирович** — студент ФГАУ ВО КФУ; 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, к. 1.

**Малахова Мария Константиновна** — врач аллерголог-иммунолог ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4.

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

**Шогенова Мадина Суфьяновна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КБГУ; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; главный врач ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава КБР; 360002, Россия, г. Нальчик, ул. Марко Вовчок, д. 10а; ORCID iD 0000-0001-8234-6977.

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

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

**Голошубова Елена Анатольевна** — младший научный сотрудник ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

**Контактная информация:** Уханова Ольга Петровна, e-mail: uhanova\_1976@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 27.01.2023.



Поступила после рецензирования 17.02.2023.

Принята в печать 13.03.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga P. Ukhanova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the department of Immunology with the Course of additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation; allergologist and immunologist, chief outsourcing expert of the Ministry of Health of Stavropol Krai and North Caucasian Federal County, Head of North Caucasian Center of Allergology and Immunology in Clinical Hospital No. 101 of the North Caucasian Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia in Lermontov; 26, Lenin str., Lermontov, 357341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

**Evgeniya V. Bogomolova** — C. Sc. (Biol.), senior researcher of the Laboratory of Systematics and Geography of Fungi, Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences; 2B, Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6295-1931.

**Pavel V. Budnikov** — student, Kazan Federal University; 18/1, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation.

**Maria K. Malakhova** — allergologist, immunologist, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation.

**Ella V. Churyukina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; associate professor

of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

**Madina S. Shogenova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University, 173, Chernyshevsky str., Nalchik, 360004, Russian Federation; Chief Physician of the Center of Allergology and Immunology; 10a, Marco Vovchok str., Nalchik, 360002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8234-6977.

**Victoria A. Popova** — Dr. Sc. (Med.), chief researcher, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5329-7336.

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

**Elena A. Goloshubova** — junior researcher, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

**Contact information:** Olga P. Ukhanova, e-mail: uhanova\_1976@mail.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 27.01.2023.**

**Revised 17.02.2023.**

**Accepted 13.03.2023.**



## Конгресс с международным участием

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ - 2023

Документация по данному учебному мероприятию  
будет подана на аккредитацию  
в Комиссию по НМО.

## 27-28 апреля 2023 г.

РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТЕ

[WWW.EXPODATA.INFO](http://WWW.EXPODATA.INFO) ОБЯЗАТЕЛЬНА!

г. Москва,  
ул. Новый Арбат, д. 36

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80

## Причинно-значимые аллергены и спектр сенсibilизации детей, перенесших пищевую анафилаксию

Т.С. Лепешкова

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить спектр сенсibilизации и выявить причинно-значимые аллергены у детей г. Екатеринбурга, перенесших пищевую анафилаксию (ПАН), для снижения числа жизнеугрожающих эпизодов пищевой аллергии (ПА) у данных детей.

**Материал и методы:** в исследование включено 60 детей в возрасте от 4 мес. до 16 лет, проживающих в г. Екатеринбурге, — 36 (60,0%) мальчиков и 24 (40,0%) девочки. Все дети имели эпизоды ПАН в анамнезе. Детям проведены: клинический осмотр, сбор аллергологического анамнеза и компонентное обследование на мультиплексной панели на 112 аллергокомпонентов.

**Результаты исследования:** изучена сенсibilизация и выявлены причинно-значимые аллергены в 100% случаев. ПАН у 31 (51,67%) ребенка была инициирована молочными протеинами (Bos d4, Bos d5, Bos d8), у 10 (16,67%) — куриным яйцом (Gal d2, Gal d1), у 10 (16,67%) — грецким орехом (Jug r1, Jug r2, Jug r3), у 9 (15,00%) — рыбой (Gad c1), у 7 (11,67%) — киви (Act d1), у 7 (11,67%) — арахисом (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6), у 20 (33%) — различными видами орехов (Ber e1, Ana o2, Cora 9, Cora 8). Повышение уровня специфического иммуноглобулина E (sIgE) установлено: у 39 (65,00%) пациентов к аллергенам березы (Bet v1), у 41 (68,33%) — к аллергенам кошки (Fel d1, Fel d2, Fel d4), у 24 (40,0%) — к аллергенам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5), у 10 (16,6%) — к аллергенам тимотефевки (Phl p1, Phl p4, Phl p5), у 8 (13,3%) — к полыни (Art v1), у 2 (3,33%) — к клещам домашней пыли. Респираторные симптомы у сенсibilизированных детей с ПАН появлялись в четырех из пяти случаев.

**Заключение:** для снижения числа жизнеугрожающих эпизодов ПА у детей с ПАН на пищу следует выявлять и изучать весь спектр сенсibilизации, устанавливать причинно-значимые аллергены и триггеры возможных анафилактических реакций для дальнейшей разработки элиминационной диеты и индивидуального плана ведения пациента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, дети, аллергены, сенсibilизация.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Лепешкова Т.С. Причинно-значимые аллергены и спектр сенсibilизации детей, перенесших пищевую анафилаксию. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):75–80. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80.

## Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis

T.S. Lepeshkova

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the spectrum of sensitization and reveal causative allergens in Ekaterinburg children with the clinical history of food-induced anaphylaxis (FIA) for reducing the number of life-threatening food allergy (FA) episodes in these children.

**Patients and Methods:** the study included 60 children — 36 (60.0%) boys and 24 (40.0%) girls aged from 4 months to 16 years who lived in Yekaterinburg. All children had (FIA) episodes in their clinical histories. The children underwent physical examination, and their allergy-focused clinical history was taken. Also, the ISAC-112 ImmunoCAP assay, a multiplex test with allergen components, was used.

**Results:** the sensitization was assessed, and the causative allergens were identified in 100% of cases. In 31 children (51.67%) FIA was initiated by milk proteins (Bos d4, Bos d5, Bos d8); in 10 (16.67%) — chicken egg (Gal d2, Gal d1); in 10 (16.67%) — walnut (Jug r1, Jug r2, Jug r3); in 9 (15.00%) — fish (Gad c1); in 7 (11.67%) — kiwi (Act d1); in 7 (11.67%) — peanut (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6); and in 20 (33%) — by different nuts (Ber e1, Ana o2, Cora 9, Cora 8). Elevated specific immunoglobulin E (sIgE) levels for birch tree allergens (Bet v1) were found in 39 (65.00%) patients, cat allergens (Fel d1, Fel d2, Fel d4) — in 41 (68.33%), dog allergens (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) — in 24 (40.0%), timothy allergens (Phl p1, Phl p4, Phl p5) — in 10 (16.6%), artemisia allergens (Art v1) — in 8 (13.3%), and house dust mites in 2 (3.33%). Respiratory symptoms in sensitized children with FIA developed in 4 of 5 cases.

**Conclusion:** to reduce the number of life-threatening FA episodes in children with FIA it is necessary to reveal and assess the entire spectrum of sensitization, identify the causative allergens and triggers of potential anaphylactic reaction for the further development of an elimination diet and individualized patient management plan.

**KEYWORDS:** food allergy, food-induced anaphylaxis, children, allergens, sensitization.

**FOR CITATION:** Lepeshkova T.S. Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis. Russian Medical Inquiry. 2023;7(2):75–80 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80.

### ВВЕДЕНИЕ

Анафилаксия — это жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности, характеризующаяся быстрым развитием потенциально жизнеугрожающих

изменений гемодинамики и/или нарушений со стороны дыхательной системы [1]. Известно, что развитие анафилаксии возможно без гемодинамических и дыхательных нарушений с поражением кожи, слизистых оболочек и же-



лудочно-кишечного тракта<sup>1</sup> [2]. Показано, что в детском возрасте именно продукты питания часто становятся причиной развития пищевой анафилаксии (ПАН) [1]. При ПАН проведение проспективных исследований невозможно [3], в этой связи ретроспективный сбор аллергоанамнеза с дальнейшим проведением мультиплексных обследований следует рассматривать как единственную возможность выявить причинно-значимые пищевые аллергены [4].

Известно, что практически любая пища может стать причиной ПАН у детей [5]. Изучение молекулярных основ пищевых аллергенов, повинных в острых проявлениях пищевой аллергии (ПА), показало, что для разных территорий, расположенных в различных климатических зонах даже одной страны, пищевые аллергены будут различаться [6]. Так, аллергенность растительного пищевого продукта будет зависеть от географической зоны произрастания и способа его кулинарной обработки [1]. Точечное (локальное) изучение пищевых аллергенов, значимых для конкретной местности, обусловлено необходимостью разработки терапевтических мероприятий, направленных на снижение числа жизнеугрожающих эпизодов ПА в отдельно взятом городе, субъекте федерации или стране [7]. В этой связи проведение подобных работ приобретает важность и в нашей стране.

**Цель исследования:** изучить спектр сенсибилизации и выявить причинно-значимые аллергены у детей г. Екатеринбурга, перенесших ПАН, для снижения числа жизнеугрожающих эпизодов ПА у данных детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное открытое исследование вошли 60 пациентов: 36 (60,0%) мальчиков и 24 (40,0%) девочки в возрасте от 4 мес. до 16 лет, проживающих в г. Екатеринбурге. Всем детям проведены стандартный клинический осмотр, сбор аллергологического анамнеза и аллергологическое обследование: мультиплексное исследование на 112 алергокомпонентов из 51 источника на панели алергочип ISAC-112 (ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific/Phadia (Uppsala, Швеция)). Изучали уровень специфического иммуноглобулина E (sIgE), результат выражался в единицах ISAC: менее 0,3 ISU-E — необнаруживаемый; 0,3–0,9 ISU-E — низкий; 1,0–14,9 ISU-E — умеренный/высокий; более 15,0 ISU-E — очень высокий.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 15.12.2017). Родители больных при включении в исследование подписывали стандартное согласие на участие в данной работе и проведение всех необходимых манипуляций.

Обработка данных проводилась методами математической статистики. Нормальность распределения результатов проверяли графически. Распределение отличалось от нормального, что потребовало для представления показателей использовать медиану и квартили (Me [Q1; Q3], min–max). Для статистического изучения связи между различными явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное молекулярное обследование установило, что пациенты с системными проявлениями ПА имели по-

ливалентную сенсибилизацию и были суммарно сенсибилизированы к 102 молекулам из 112 компонентов аллергенов. В 100% случаев удалось выявить сенсибилизацию к молекуле(ам) пищевого(ых) аллергена(ов), вызывавшего(их) системную аллергическую реакцию у детей (рис. 1).

Клинических случаев ПАН у детей г. Екатеринбурга по вине молочных протеинов (Bos d4, Bos d5, Bos d8) произошло больше, чем по причине других аллергенов. Вторым продуктом по частоте анафилактических реакций стало куриное яйцо (Gal d2, Gal d1), третьим оказался грецкий орех (Jug r1, Jug r2, Jug r3). ПАН развивалась также на рыбу (Gad c1), киви (Act d1), различные орехи деревьев (Cora 8, Cora 9) и арахис (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6).

Симптомы ПАН как реакции на белки коровьего молока (БКМ) выявлены у 31 (51,67%) ребенка. Анафилактические реакции вызывали как сывороточные белки, так и казеиновая фракция: Bos d4 (0,00 [0,00; 1,09], 0,00–38,00), Bos d5 (0,00 [0,00; 1,38], 0,00–27,00), Bos d8 (0,00 [0,00; 1,15], 0,00–27,00), Bos d6 (0,00 [0,00; 0,67], 0,00–28,00). Гиперчувствительность к одной молекуле молока была установлена у 8 (13,33%) пациентов, к двум — у 6 (10,0%), к трем — у 9 (15,00%), к четырем — у 8 (13,33%) больных. Уровень sIgE к БКМ (Bos d4, Bos d5, Bos d8, Bos d6, Bos d lac) варьировал в широком диапазоне (рис. 2).

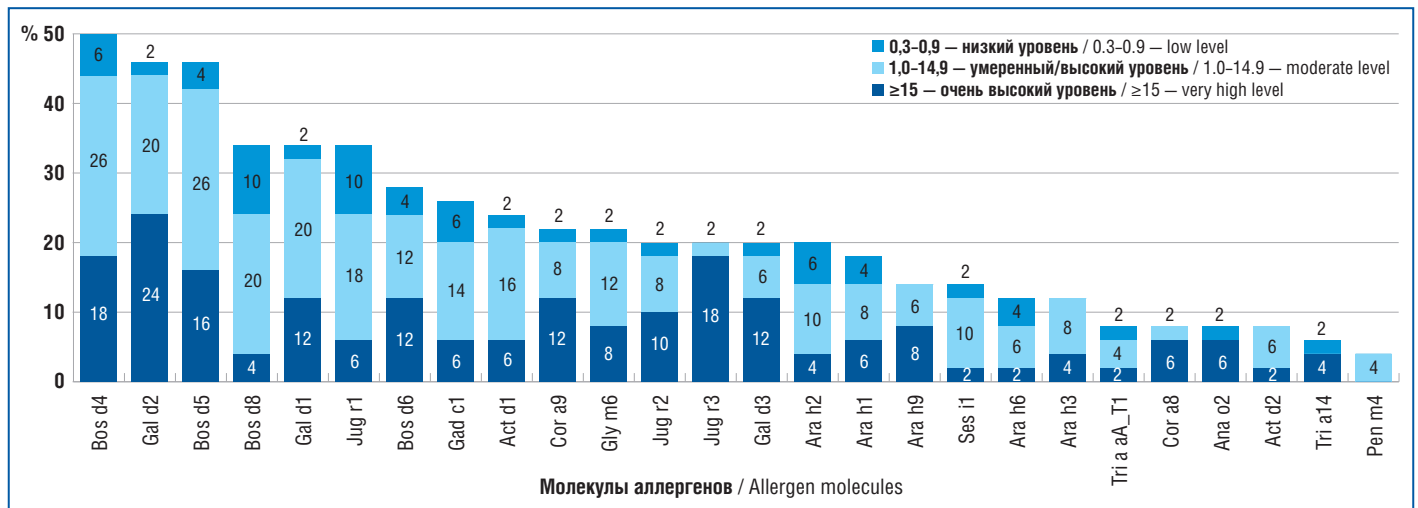
Корреляционный анализ, проведенный между молекулами ISAC-112 внутри группы детей с ПАН, выявил высокие по шкале Чеддока положительные корреляционные связи между молекулой казеина (Bos d8) и молекулой β-лактоглобулина (Bos d5) ( $r=0,78$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 3А), а также между молекулой бычьего сывороточного альбумина (Bos d6, ISU-E), молекулой сывороточного альбумина кошки (Fel d2) ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ) (рис. 3В) и молекулой сывороточного альбумина собаки (Can f3) ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ).

Пищевая анафилаксия на куриное яйцо развилась у 10 (16,67%) детей, а еще 18 (30%) имели в анамнезе ангиотеки слизистой оболочки полости рта, лица и конечностей и острую кожную реакцию по типу крапивницы при контакте с нативным куриным яйцом. Системная аллергическая реакция на яйцо была обусловлена сенсибилизацией детей к овомукоиду (Gal d1) (0,00 [0,00; 1,00], 0,5–9,0 ISU-E) и/или овальбумину (Gal d2) (0,00 [0,00; 1,07], 0,50–9,60 ISU-E). Сенсибилизация к молекулам куриного яйца установлена у 33 (55,00%) пациентов, иногда к двум молекулам одновременно: к Gal d2 — у 46%, к Gal d1 — у 34% (см. рис. 1).

Пищевая анафилаксия на рыбу развилась у 9 (15,00%) детей, у всех пациентов подтверждена сенсибилизация к молекуле трески (Gad c1) (0,00 [0,00; 0,63], 0,4–100,0 ISU-E). Еще у одного пациента сенсибилизация к рыбе оказалась латентной. Клинических симптомов на морепродукты у детей г. Екатеринбурга, перенесших ПАН, зарегистрировано не было. Латентной оказалась сенсибилизация у 2 пациентов, имеющих повышенные уровни sIgE к саркоплазматическому кальцийсвязывающему белку креветки (Pen m4) (min–max: 1,3–2,78 ISU-E).

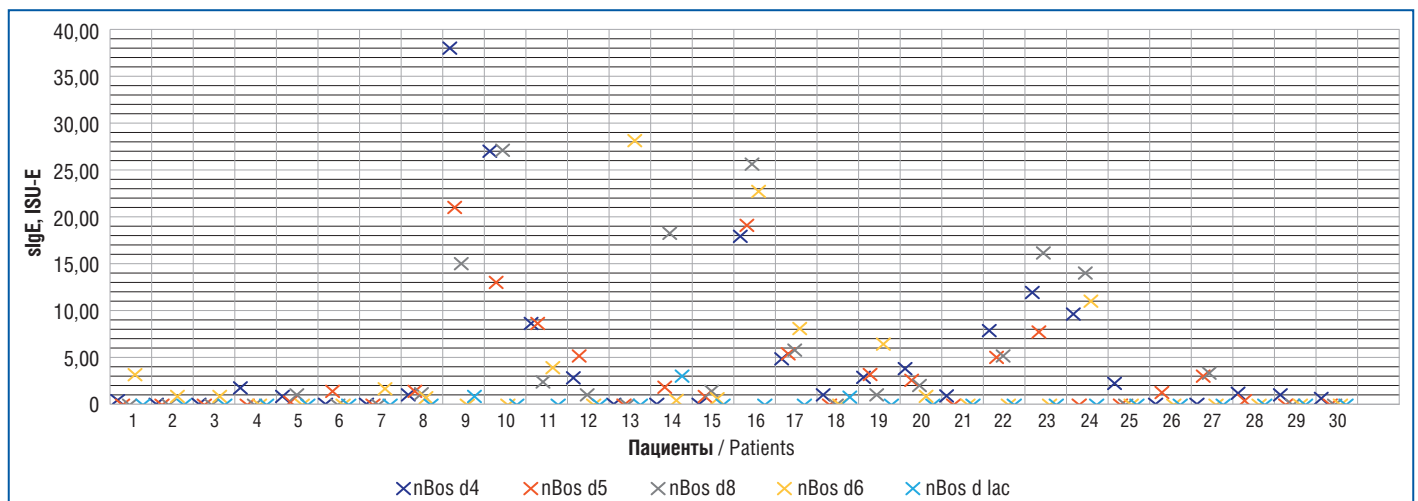
Мультиплексное обследование детей, перенесших ПАН, выявило 6 пациентов с сенсибилизацией к молекулам пшеницы. Среди наших пациентов ПАН на пшеницу ни у кого не развилась, реакции проявлялись в виде тяжелого течения атопического дерматита. Корреляционный анализ установил высокие положительные корреля-

<sup>1</sup> Федеральные клинические рекомендации. Анафилактический шок. М.; 2020. 34 с.



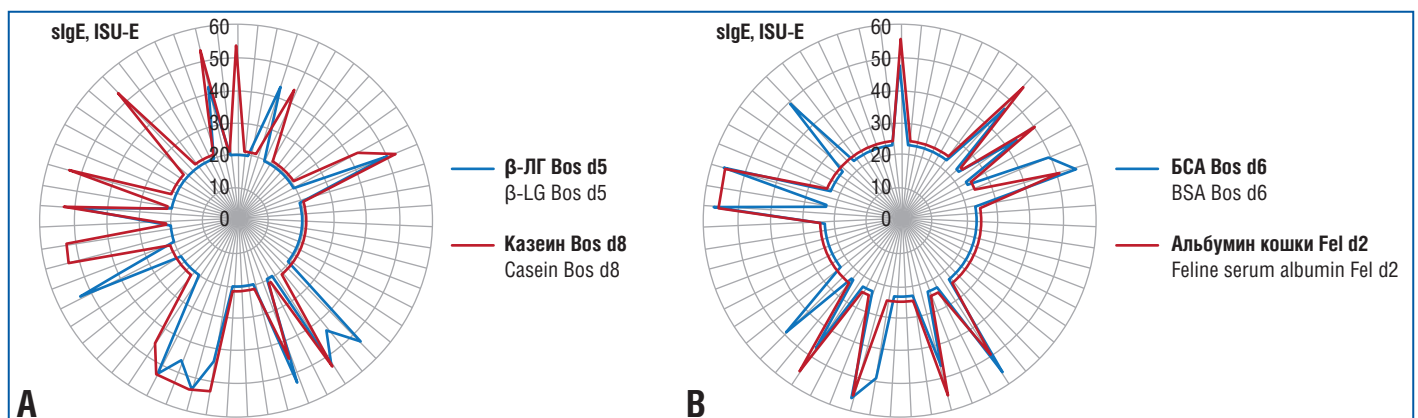
**Рис. 1.** Доля (%) детей с определенным уровнем сенсibilизации (уровень sIgE-антител) к главным компонентам пищевых аллергенов на панели аллергочипа ISAC-112 у пациентов с системной ПА (n=60)

**Fig. 1.** The proportion of children (%) with the determined level of sensitization (the level of sIgE antibodies) to the main components of food allergens among patients with systemic food allergy (n=60), measured using a panel of the ISAC-112 ImmunoCAP assay



**Рис. 2.** Уровень sIgE к молекулам коровьего молока на панели аллергочипа ISAC-112 у пациентов с системной ПА (n=30)

**Fig. 2.** The level of sIgE to the cow's milk molecules in patients with systemic FA (n=30) measured using a panel of the ISAC-112 ImmunoCAP assay



**Рис. 3.** Диаграммы, отображающие уровни sIgE-антител у разных пациентов к молекулам сравниваемых аллергенов, построенные на основании рангов: А — молекулы β-лактоглобулина (β-ЛГ) (Bos d5) и казеина (Bos d8), r=0,78 (p<0,05); В — молекулы бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Bos d6) и сывороточного альбумина кошки (Fel d2), r=0,80 (p<0,05)

**Fig. 3.** A diagrams showing the level of sIgE antibodies in different patients to the molecules of the compared allergens, based on the ranks: A – the molecules of β-lactoglobulin ((β-LG) (Bos d5) and casein (Bos d8), r=0.78 (p<0.05); B – the molecules of bovine serum albumin (BSA) (Bos d6) and feline serum albumin (Fel d2), r=0.80 (p<0.05)

ляционные связи двух разных молекул пшеницы между собой: омега-5 глиадин (Tri a19.0101) и альфа-амилаза / ингибитор трипсина (Tri a aA\_T1) ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ), а также между пшеницей (Tri a14) и молекулой платана (Pla a3) ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ); между пшеницей (Tri a14) и молекулой оливы (Ole e7) ( $r=0,71$ ,  $p<0,05$ ), являющихся представителями одного семейства — липид-транспортных протеинов.

Сенсибилизация к белкам грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) (min–max: 0,34–100,0 ISU-E) установлена у 23 (38,33%) наших пациентов. ПАН на грецкий орех (ангиоотек, крапивница, ринорея, бронхоспазм, плач, рвота) без падения артериального давления развилась у 8 (13,3%) детей. Еще у 2 (3,33%) пациентов развился анафилактический шок. У 4 детей аллергическая реакция на грецкий орех была в виде локального ангиоотека и крапивницы, для купирования которых потребовался прием антигистаминных препаратов и парентеральное введение глюкокортикостероидов. У 9 больных сенсибилизация к грецкому ореху оставалась латентной. Молекулы грецкого ореха (Jug r1 и Jug r2) демонстрировали высокую положительную статистически значимую корреляционную связь между собой ( $r=0,94$ ,  $p<0,05$ ), кроме того, молекула грецкого ореха (Jug r3) имела высокую положительную корреляцию с молекулами персика (Pru p3) ( $r=0,87$ ,  $p<0,05$ ), арахиса (Ara h9) ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ), платана (Pla a3) ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ) и полыни (Art v3) ( $r=0,73$ ,  $p<0,05$ ), относящихся как Jug r3 к липид-транспортным белкам.

Системные жизнеугрожающие реакции на смеси орехов, требовавшие госпитализации и введения адреналина, перенесли 20 (33%) детей. Ни пациенты, ни их родители точно не знали, какой из орехов был повинен в симптомах системной аллергии, но присутствие в смеси грецкого ореха они отрицали. Компонентная диагностика установила следующую сенсибилизацию: у 4 больных — к кешью (Ana o2, белок хранения, 11S глобулин) (min–max: 0,52–73,0 ISU-E); у 2 детей — к бразильскому ореху (Ber e1, белок хранения, 2S альбумин) (min–max: 0,6–0,8 ISU-E); у 14 — к молекулам фундука (Cor a9, 11 S глобулин, белок хранения и Cor a8, белок переносчик липидов) соответственно min–max: 0,8–24,0 и 0,6–42,0 ISU-E. Корреляционный анализ, проведенный при помощи рангового коэффициента Спирмена, показал, что у детей с системными проявлениями ПА молекула бразильского ореха (Ber e1) сильно коррелировала с пылью оливы (Ole e7) ( $r=0,70$ ,  $p<0,05$ ).

Сенсибилизация к арахису выявлена у 26 (43,33%) детей, при этом симптомы ПАН имели 7 (11,67%) пациентов после употребления ядер арахиса. Пациенты, перенесшие ПАН, были сенсибилизированы именно к белкам хранения (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) (min–max: 0,4–100,0 ISU-E). Больные, сенсибилизированные к PR-10 протеину арахиса Ara h8 (min–max: 0,6–23,0 ISU-E), испытывали исключительно локальные оральные симптомы, которые не требовали неотложной медицинской помощи. Установлена высокая статистически значимая положительная корреляционная связь между белками хранения арахиса: Ara h2 и Ara h6 ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ), а также Ara h3 и Ara h6 ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ).

Клиническую реакцию по типу ПАН на киви перенесли 6 (10%) пациентов, еще у 3 больных развились симптомы ангиоотека губ и языка, а сенсибилизированными к молекулам киви оказались 17 (28,33%) пациентов: 9 пациентов были сенсибилизированы к цистеинпротеазе (Act d1, min–max: 0,7–17,0 ISU-E) и/или к кивеллину киви (Act d5, min–max: 0,6–1,5 ISU-E). Сенсибилизация к молекуле киви (Act d8), относящейся к PR-10 протеинам (min–max: 0,4–12,00 ISU-E), серьезных реакций у детей не вызывала, как и молекула киви Act d2 (тауматинподобный белок) (min–max: 0,6–1,80 ISU-E).

Двое из наших пациентов предъявляли жалобы на выраженные ангиоотеки слизистой оболочки полости рта, возникавшие на персик. Они имели умеренный/высокий уровень антител к молекуле Pru p3 (min–max: 1,0–2,7 ISU-E). Молекула персика Pru p3 демонстрировала высокую положительную статистически значимую корреляционную связь с молекулой платана (Pla a3) ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ). Пациенты, исключительно сенсибилизированные к Pru p1 (min–max: 0,3–4,8 ISU-E), имели слабо выраженные оральные симптомы, которые купировались антигистаминными препаратами. Протеин персика из семейства PR-10 (Pru p1) показал весьма высокую положительную статистически значимую корреляционную связь с другими PR-10 протеинами: молекулами яблока (Mal d1) ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ), арахиса (Ara h8) ( $r=0,80$ ,  $p<0,05$ ), фундука (Cor a1 0401) ( $r=0,86$ ,  $p<0,05$ ), ольхи (Aln g1) ( $r=0,74$ ,  $p<0,05$ ), пыльцы орешника (Cor a1 0101) ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ), которые так же, как Pru p1, являются Bet v1-подобными протеинами.

Клинические симптомы на сырые фрукты и овощи, содержащие PR-10 протеины, у детей с системными реакциями были незначительными и проявлялись минимальными локальными симптомами в ротовой полости. Сенсибилизация к PR-10 белкам установлена: к молекуле фундука (Cor a1.0401) — у 50,0% пациентов, к молекуле яблока (Mal d1) — у 45,0%; к молекуле персика (Pru p1) — у 45,0%, к молекуле арахиса (Ara h8) — у 33,33%, к молекуле киви (Act d8) — у 13,33%, к молекуле сельдерея (Api g1) — у 16,66%, к молекуле соевых бобов (Gly m4) — у 20,0% пациентов. Следует заметить, что сенсибилизация к мажорной молекуле березы Bet v1 (3,90 [0,00; 18,00], 0,30–104,31 ISU-E) найдена у 39 (65,0%) детей, к ольхе (Aln g1) (min–max: 0,3–100,0 ISU-E) — у 30,0%, к орешнику (Cor a 1.0101) (min–max: 0,3–43,0 ISU-E) — у 35% детей с системными проявлениями ПА. Клинические симптомы поллиноза имели 34 (56,67%) ребенка. Установлена высокая положительная статистически значимая корреляционная связь между Bet v1-подобными протеинами ингаляционных аллергенов: молекулой ольхи (Aln g1) и пылью орешника (Cor a 1.0101) ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ).

Стоит заметить, что у детей с системными проявлениями ПА быстро формировалась не только сезонная, но и круглогодичная респираторная аллергия. Выявлено, что сенсибилизацию к различным аллергенам кошки имел 41 (68,33%) пациент с ПАН. Так, у 29 (48,33%) обнаруживалась сенсибилизация к утероглобину кошки (Fel d1) (min–max: 0,8–100,0 ISU-E); у 11 (18,33%) — к сывороточному альбумину кошки (Fel d2) (min–max: 0,7–100,0 ISU-E) и у 15 (25,00%) — к липокалину кошки (Fel d4) (min–max: 0,6–56,32 ISU-E). Корреляционный анализ показал весьма высокую положительную связь между сывороточным альбумином кошки (Fel d2) и сывороточным альбумином собаки (Can f3) ( $r=0,96$ ,  $p<0,05$ ); между сывороточным альбумином кошки (Fel d2) и сывороточ-



ным альбумином лошади (Equ c3) ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), а также между сывороточным альбумином собаки (Can f3) и сывороточным альбумином лошади (Equ c3) ( $r=0,88$ ,  $p<0,05$ ). Перечисленные связи обнаружены между сывороточными альбуминами животных и бычьим сывороточным альбумином (Bos d6) (см. рис. 3В).

Сенсибилизация к аллергенам собаки (Can f1, Can f2, Can f3, Can f5) сформировалась у 24 (40,0%) больных, она найдена к Can f1 (min–max: 0,7–100,0 ISU-E) у 30,0% больных, к Can f2 (min–max: 0,4–18,0 ISU-E) — у 10,0%, к Can f3 (min–max: 1,12–100,0 ISU-E) — у 16,66%, к Can f5 (min–max: 0,4–31,0 ISU-E) — у 8,33%.

Сенсибилизация к мажорному аллергену полыни (Art v1) (min–max: 0,6–100,0 ISU-E) установлена у 8 (13,3%) пациентов с системными проявлениями ПА, а к аллергенам тимофеевки (Phl p1, Phl p4, Phl p5) — у 10 (16,6%), что достоверно меньше, чем частота сенсибилизации к березе — у 39 (65,0%) детей ( $p=0,000$ ).

Сенсибилизация к клещам домашней пыли была только у 2 (3,33%) пациентов с ПАН: к *Dermatophagoides farinae* (3,85 и 42,0 ISU-E соответственно) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (14,78 и 18,0 ISU-E соответственно). Сенсибилизация к другим молекулам пищевых продуктов и респираторных аллергенов у детей с системными проявлениями ПА обнаруживалась в единичных случаях и имела диагностическое значение только для конкретного больного.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что молочные белки являются одной из наиболее частых причин ПА и ПАН у детей [8]. По нашему мнению, с ПА к молочным протеинам формируется дальнейшая сенсибилизация к другим продуктам, и число реакций на молочные протеины является доминирующим по отношению к другим пищевым аллергенам у детей, проживающих в г. Екатеринбурге. Полученные данные полностью согласуются с мнением коллег [1, 7]. Яйцо, наряду с БКМ, также частый аллерген, провоцирующий симптомы анафилаксии у детей [9]. Как было описано выше, главные аллергены куриного яйца могут вызывать ПАН у детей и выступать как анафилактогены, что ранее было установлено и описано в литературе [10].

Данные Европейского регистра анафилаксии свидетельствуют о том, что при ПАН к рыбе наиболее часто первые реакции фиксируются в дошкольном возрасте [11]. Парвальбумин — основной аллерген рыбы — способен инициировать анафилаксию [12] и был выявлен в качестве триггера системных реакций у детей г. Екатеринбурга, вызывая развитие немедленных проявлений аллергии как при пероральном, так и при ингаляционном контакте, зачастую неоднократно.

Известно, что пациенты с гиперчувствительностью к белкам хранения (проламины и купины) часто страдают тяжелыми системными реакциями, связанными с высокой устойчивостью данных протеинов к термическому и пепсиновому воздействию [13]. Клиническое проявления аллергии на белки хранения грецкого ореха были системными и потенциально опасными для жизни. По мнению Всемирной аллергологической организации (WAO), повышенную чувствительность к молекулам грецкого ореха (Jug r1, Jug r2, Jug r3) следует рассматривать как фактор риска развития анафилаксии [12], данная сенсибилизация была установлена и у наших пациентов.

В настоящее время установлено, что в состав арахиса входит не менее 32 различных молекул, обладающих аллергенными свойствами, но наиболее значимыми для клинической диагностики с точки зрения анафилаксии являются Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6, Ara h7, Ara h9 [4]. Высокая корреляционная связь, обнаруженная между аллергенами арахиса, дает основание полагать, что сенсибилизация к одной молекуле запаса арахиса будет способствовать формированию сенсибилизации и к другим молекулам, относящимся к этой группе, делая арахис потенциально опасным для жизни сенсибилизированных пациентов.

Зарубежными исследователями показано, что подавляющее большинство больных, имевших системные реакции к персику, были сенсибилизированы к молекуле Pru p3, относящейся к белкам — переносчикам липидов [14]. В проведенном нами исследовании большинство пациентов были сенсибилизированы к Pru p1 по причине проживания в умеренной климатической зоне, где сенсибилизация к персику в основном обусловлена PR-10 протеином (Pru p1) и возникает как перекрестная реакция к мажорной молекуле березы Bet v1.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, компонентная диагностика установила, что пациенты с системными проявлениями ПА полисенсибилизированы. Системная реакция на пищевые аллергены у детей г. Екатеринбурга была вызвана: молочными протеинами (Bos d4, Bos d5, Bos d8) — у 31 (51,67%) пациента, куриным яйцом (Gal d2, Gal d1) — у 10 (16,67%), грецким орехом (Jug r1, Jug r2, Jug r3) — у 10 (16,67%), рыбой (Gad c1) — у 9 (15,00%), киви (Act d1) — у 7 (11,67%), арахисом (Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h6) — у 7 (11,67%) и различными видами орехов деревьев (Ber e1, Ana o2, Cora 9, Cora 8) — у 20 (33%).

Для снижения числа жизнеугрожающих эпизодов ПА у детей с ПАН в анамнезе следует выявлять и изучать весь спектр сенсибилизации, устанавливать причинно-значимые аллергены и возможные триггеры анафилактических реакций для разработки элиминационной диеты и индивидуального плана ведения пациента.

## Литература / References

- Muraro A., Worm M., Alviani C. et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. DOI: 10.1111/all.15032.
- Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысиков Ю.А. и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2001;2:19–22. [Frolova E.V., Gmoshinsky I.V., Lysikov Y.A. et al. Diagnosis of allergic enteropathy in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2001;(2):19–22 (in Russ.)].
- Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Turner P.J. et al. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1621–1636. DOI: 10.1111/cea.12477.
- Giovannini M., Comberlati P., Piazza M. et al. Retrospective definition of reaction risk in Italian children with peanut, hazelnut and walnut allergy through component-resolved diagnosis. *Allergol Immunopathol*. 2019;47(1):73–78. DOI: 10.1016/j.aller.2018.03.009.
- Tejedor Alonso M.A., Moro M., Mugica Garcia M.V. et al. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1027–1039. DOI: 10.1111/cea.12418.
- Scala E., Abeni D., Cecchi L. et al. Molecular recognition profiles and clinical patterns of PR-10 sensitization in a birch-free Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173:138–146. DOI: 10.1159/000477565.
- Sooyung L. Food allergy and food-induced anaphylaxis in children: an increasing critical public health issue. *Korean J Pediatr*. 2019;62(12):431–432. DOI: 10.3345/kjp.2019.00493.



8. Bartuzi Z., Cocco R.R., Muraro A., Nowak-Wegrzyn A. The contribution of the analysis of molecular allergens in the diagnosis of allergy to milk. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(7):46. DOI: 10.1007/s11882-017-0716-z.
9. Ko J., Zhu S., Alabasteret A. et al. Prehospital treatment and emergency department outcomes in young children with food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;14(20):30353–30356. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.047.
10. Petrosino M.I. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. *Arch Med Sci.* 2018;14(1):132–137. DOI: 10.5114/aoms.2016.58796.
11. Grabenhenrich L.B., Dölle S., Moneret-Vautrin A. et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;1(4):1128–1137. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.11.015.
12. Steering Committee Authors, Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100091.
13. Satoh R., Teshima R. Allergen analysis in plants and use in the assessment of genetically modified plants. In: *Genetically modified organisms in food. Production, Safety, Regulation and Public Health.* Watson R.R., Preedy V.R., eds. Academic Press. 2016:455–463. DOI: 10.1016/B978012802259700040-3.
14. García-Sellés F.J., Díaz-Perales A., Sánchez-Monge R. et al. Patterns of reactivity to lipid transfer proteins of plant foods and Artemisia pollen: an in vivo study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002;128(2):115–122. DOI: 10.1159/000059401.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

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

**Контактная информация:** Лепешкова Татьяна Сергеевна, e-mail: lev1pa@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 27.01.2023.

**Поступила после рецензирования** 21.02.2023.

**Принята в печать** 21.03.2023.

**ABOUT THE AUTHOR:**

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

**Contact information:** Tatyana S. Lepeshkova, e-mail: lev1pa@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 27.01.2023.

**Revised** 21.02.2023.

**Accepted** 21.03.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-81-88

# Микроэлементозы как предикторы иммунологических нарушений у детей с гипотензией щитовидной железы, проживающих в районах с различным уровнем техногенного загрязнения

В.А. Попова<sup>1</sup>, О.З. Пузикова<sup>1</sup>, А.А. Кожин<sup>1</sup>, Э.В. Чурюкина<sup>1,2</sup>, А.В. Московкина<sup>1</sup>, Г.А. Галкина<sup>1</sup>, Д.И. Созаева<sup>1</sup>, Л.В. Кравченко<sup>1</sup>, М.Ю. Зулпикарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение состояния гуморального иммунитета во взаимосвязи с содержанием некоторых химических элементов (ХЭ) у детей дошкольного возраста с гипотензией щитовидной железы (ЩЖ), проживающих в различных по уровню и специфике техногенного загрязнения районах.

**Материал и методы:** обследовано 340 детей в возрасте от 4 до 7 лет. Проведены медосмотры в детских садах в одном из сельскохозяйственных районов Ростовской области, в промышленном районе г. Ростова-на-Дону (далее Ростов), в г. Шахты, расположенном в угольно-добывающем районе области, и в пригородном дачном районе Ростова, удаленном от промышленных объектов. В сельскохозяйственном районе осмотрено 105 человек (1-я группа), в Ростове — 125 (2-я группа), в Шахтах — 90 (3-я группа); 20 здоровых детей, проживающих в пригородном дачном районе Ростова, составили 4-ю (контрольную) группу. Проведен анализ данных управления Роспотребнадзора по Ростовской области об особенностях техногенного загрязнения среды на территориях проживания обследуемых детей. Всем детям было проведено клинико-лабораторное обследование.

**Результаты исследования:** в сельскохозяйственном районе в ряду техногенных загрязнителей преобладают хлориды, нитраты, фосфорные соединения, входящие в состав минеральных удобрений и пестицидов. В районах локализации детских садов г. Ростова степень ксеногенной нагрузки идентифицирована как напряженная, а наиболее выраженная ксеногенная нагрузка имела место на территории г. Шахты. У детей 1–3-й групп показатели свободного  $T_4$  ( $cT_4$ ) и свободного  $T_3$  ( $cT_3$ ) были более низкими по сравнению с аналогичными показателями других групп, а уровень тиреотропного гормона (ТТГ) — наиболее высоким. У детей 1–3-й групп определялось увеличение сывороточных IgM, IgG и суммарных IgE, снижение уровня IgA, при этом самые существенные отклонения отмечались у детей 3-й группы, проживавших в районе с наиболее выраженной степенью экологического неблагополучия. В этой группе отмечена достоверная прямая корреляционная связь между уровнями IgM и ТТГ ( $r=0,59$ ,  $p=0,03$ ), IgA и  $cT_4$  ( $r=0,47$ ,  $p=0,04$ ), а также достоверная обратная корреляционная связь между уровнями сывороточного IgG и  $cT_4$  ( $r=-0,49$ ,  $p=0,04$ ). У детей 1–3-й групп уровни свинца в моче были выше, чем в группе сравнения, особенно высокие у детей 3-й группы, проживавших в районе с наиболее выраженной степенью экологического неблагополучия. В этой группе отмечена достоверная прямая корреляционная связь между уровнями свинца и ТТГ ( $r=0,62$ ,  $p=0,02$ ), IgA и цинка ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ), селена и  $cT_4$  ( $r=0,45$ ,  $p=0,04$ ), а также достоверная обратная корреляционная связь между уровнями свинца и  $cT_4$  ( $r=-0,54$ ,  $p=0,03$ ), свинца и IgA ( $r=-0,41$ ,  $p=0,045$ ). Соотношение параметров селена и свинца у детей 3-й группы было значительно меньше, чем у детей 1-й и 2-й групп, а также 4-й группы.

**Заключение:** у детей с гипотензией ЩЖ отмечались явления напряженности гуморального иммунитета, наиболее выраженные патологические изменения регистрировались у детей, проживающих на территории с особенно высоким уровнем техногенного загрязнения. У детей из экологически неблагополучных районов выявлены сниженные показатели селена и цинка при повышенном уровне свинца в утренней моче, коррелировавшие со снижением уровней  $cT_4$  и  $cT_3$  в крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** щитовидная железа, гуморальный иммунитет, химические элементы, микроэлементоз, йод, йододефицит, ксеногенная нагрузка.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Попова В.А., Пузикова О.З., Кожин А.А. и др. Микроэлементозы как предикторы иммунологических нарушений у детей с гипотензией щитовидной железы, проживающих в районах с различным уровнем техногенного загрязнения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):81–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-81-88.

## Microelementoses as predictors of immunological disorders in children with hypothyroidism living in the regions with different levels of technogenic pollution

V.A. Popova<sup>1</sup>, O.Z. Puzikova<sup>1</sup>, A.A. Kozhin<sup>1</sup>, E.V. Churyukina<sup>1,2</sup>, A.V. Moskovkina<sup>1</sup>, G.A. Galkina<sup>1</sup>, D.I. Sozaeva<sup>1</sup>, L.V. Kravchenko<sup>1</sup>, M.Y. Zulpikarova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

**ABSTRACT**

**Aim:** to assess relationship between the humoral immunity status and the amounts of chemical elements (CE) in schoolchildren with hypothyroidism living in the regions with different levels and characteristics of technogenic environmental pollution.

**Patients and Methods:** this study included 340 children 4–7 years old. The children underwent medical examination in the kindergartens located in a rural area of Rostov Region; industrial district of Rostov-on-Don (hereinafter referred to as Rostov); Shakhty, a city located in the coal mining area of the region; and in a dacha village in Rostov suburbs located distantly from the industrial facilities. In the rural area 105 children (group 1) were examined, in Rostov City — 125 children (group 2), in Shakhty — 90 (group 3). Group 4 (control) included 20 healthy children living in a dacha village of Rostov suburbs. The authors analyzed the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor) data characterizing the technogenic environmental pollution in the areas of residence of the studied children. Clinical laboratory tests were performed in all children.

**Results:** such components of mineral fertilizers and pesticides as chlorides, nitrates, and phosphorus compounds prevailed among the technogenic contaminants in the rural regions. An intense xenogeneic burden was identified in the Rostov areas where kindergartens were located, while the highest xenogeneic burden was found in Shakhty. In groups 1, 2 and 3, free  $T_4$  ( $fT_4$ ) and free  $T_3$  ( $fT_3$ ) concentrations were lower than those in other groups. Moreover, the children of the first three groups had the highest thyrotropin (TSH) levels. In groups 1, 2 and 3, serum IgM, IgG and total IgE levels were increased, and IgA level was decreased, while the most significant deviations from the normal values were found in the group 3 children who lived in the area with the highest adverse environmental impact. A positive statistically significant correlation was found between IgM and TSH levels ( $r=0,59$ ,  $p=0,03$ ) and between IgA and  $fT_4$  levels ( $r=0,47$ ,  $p=0,04$ ). In addition, a negative statistically significant correlation was found between IgG and  $fT_4$  levels ( $r=-0,49$ ,  $p=0,04$ ). In the group 1, 2 and 3 children, lead levels in the urine were higher than in the comparison group, and particularly high lead levels were detected in the group 3 children who lived in the area with the worst adverse environmental impact. In the same group, a positive statistically significant correlation was found between lead and TSH levels ( $r=0,62$ ,  $p=0,02$ ), between IgA and zinc ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ), as well as between selenium and  $fT_4$  ( $r=0,45$ ,  $p=0,04$ ). Also, a negative statistically significant correlation was determined between lead and  $fT_4$  ( $r=-0,54$ ,  $p=0,03$ ) and between lead and IgA levels ( $r=-0,41$ ,  $p=0,045$ ). The ratio of selenium and lead in the group 3 children was significantly lower than in groups 1, 2 and 4.

**Conclusion:** indicators demonstrating the intensity of humoral immunity were found in children with hypothyroidism, and the mostly pronounced pathological changes were reported in children living in the area with the highest technogenic environmental pollution. Reduced selenium and zinc levels along with increased lead concentrations in the morning sample of urine which correlated with decreased  $fT_4$  and  $fT_3$  levels in blood were found in children from the areas with adverse environmental conditions.

**KEYWORDS:** thyroid, humoral immunity, chemical elements, microelementosis, iodine, iodine deficiency, xenogeneic burden.

**FOR CITATION:** Popova V.A., Puzikova O.Z., Kozhin A.A. et al. Microelementoses as predictors of immunological disorders in children with hypothyroidism living in the regions with different levels of technogenic pollution. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):81–88 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-81-88.

**ВВЕДЕНИЕ**

Ксеногенное загрязнение окружающей среды индуцирует ослабление неспецифической резистентности организма, особенно у детей [1]. Это послужило основанием для появления нового научного направления — «экологическая педиатрия». Описан синдром экологической дезадаптации у детей раннего возраста [2]. Следует отметить, что он отличается большим латентным периодом, что затрудняет его этиологическую диагностику.

Техногенное загрязнение биосферы привело также к учащению случаев микроэлементозов. Одним из наиболее распространенных микроэлементозов является йододефицит, отличающийся полиморфными нейроэндокринными нарушениями, в частности развитием гипотиреоза. Установлено, что в его развитии дефицит йода не является единственной причиной. Развитию йододефицита способствует депонирование в тканях организма, и в том числе в ткани щитовидной железы (ЩЖ), тяжелых металлов, блокирующих взаимодействие йода со специфическими рецепторами, в результате чего нарушается секреция энзимов, обеспечивающих синтез тиреоидных гормонов. Развитие гиподисфункции ЩЖ у детей не только индуцирует разнообразные аномалии онтогенеза, отставание в психофизическом развитии, но и способствует возникновению вторичного иммунодефицита.

В этиологии микроэлементозов определенную роль играет дисбаланс в организме некоторых химических элементов (ХЭ) — антагонистов тяжелых металлов [3]. К наиболее известным функциональным антагонистам относятся пары: свинец — цинк, кадмий — цинк, свинец — селен,

свинец — йод и ряд других. Перечисленные ХЭ оказывают противоположное влияние на иммунную систему, нейроэндокринные комплексы [4].

Перечисленные эссенциальные и токсичные ХЭ являются неотъемлемыми компонентами геохимического пейзажа каждого региона [5]. При их постоянных количествах в определенных соотношениях нейтрализуется негативное влияние токсичных ХЭ на гомеостаз. У местного населения эволюционно вырабатывается адаптация к биогеохимическому фону, минеральным компонентам, входящим в трофологические цепи. Однако быстро меняющиеся качественные и количественные параметры антропогенной нагрузки изменяют привычные для организма параметры ХЭ, многие из которых входят в структуру различных энзимов, поэтому возникают иммунологические и обменно-эндокринные дисфункции, в том числе дисфункция ЩЖ.

Очевидна актуальность разработки технологий ранней диагностики микроэлементозов, являющихся предикторами эндокринных дисфункций, сопровождающихся иммунологическими нарушениями. Для этого необходимо создание банков информации о региональных нормативах иммунобиохимических и микроэлементных переменных, особенно у детей как наиболее оседлой части населения, проживающих в различных по своим биогеохимическим парадигмам районах.

**Цель исследования:** изучение состояния гуморального иммунитета во взаимосвязи с содержанием некоторых ХЭ у детей дошкольного возраста с гиподисфункцией ЩЖ, проживающих в различных по уровню и специфике техногенного загрязнения районов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В общей сложности было обследовано 340 детей в возрасте от 4 до 7 лет, из них 168 мальчиков и 172 девочки. Информированное согласие родителей на обследование детей было получено.

Проводили медосмотры в детских садах в Шолоховском районе Ростовской области (один из сельскохозяйственных районов), в промышленном районе г. Ростова-на-Дону (далее — Ростов), в г. Шахты, расположенном в угольно-добывающем районе области, и в пригородном дачном районе Ростова, удаленном от промышленных объектов. Родители детей из промышленного района г. Ростова работали в основном в сфере обслуживания и на предприятиях легкой промышленности. Родители детей, проживающих в г. Шахты, в основном длительно работали в профессионально неблагоприятных условиях. Родители детей из пригородного района Ростова работали в основном в благоприятных условиях.

В Шолоховском районе осмотрено 105 человек (1-я группа), в Ростове — 125 (2-я группа), в Шахтах — 90 (3-я группа); 20 здоровых детей, проживающих в пригородном дачном районе Ростова, составили 4-ю группу, являющуюся контрольной. У детей не было врожденных пороков развития, все родились доношенными, антропометрические показатели при рождении соответствовали общепринятым нормативам. Группы были сопоставимы по половозрастному составу.

Был проведен анализ данных управления Роспотребнадзора по Ростовской области об особенностях техногенного загрязнения среды проживания обследуемых детей, изучена информация о структуре заболеваемости детей обследуемых групп.

Всем детям проведено клинико-лабораторное обследование, включающее:

- ♦ сбор и анализ данных анамнеза, сравнительное изучение антропометрических параметров;
- ♦ клинический анализ крови;
- ♦ биохимическое исследование содержания в крови С-реактивного белка, малонового диальдегида (МДА), каталазы, общего холестерина методом ИФА;
- ♦ определение в сыворотке крови свободного  $T_4$  ( $cT_4$ ), свободного  $T_3$  ( $cT_3$ ), тиреотропного гормона (ТТГ) методом ИФА на анализаторе Alisei Q.S. (Radium, Италия);
- ♦ определение содержания иммуноглобулинов методом ИФА на анализаторе Tecan Austria Sunrise (Tecan Austria GmbH, Австрия);
- ♦ определение концентрации ХЭ в утренней порции мочи атомно-абсорбционным методом на приборе «Квант-Z» (ООО «Кортек», Россия);
- ♦ ультрасонографическое исследование ЩЖ у детей.

Результаты биомедицинских исследований обрабатывали с помощью лицензионного пакета Statistica 6,0 в среде MeoCare 11.4.2, непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность показателей определялась по коэффициенту Стьюдента (t), данные имели нормальное распределение. За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При изучении материалов управления Роспотребнадзора по Ростовской области об особенностях загрязнения среды районов, в которых проживали обследуемые дети, было установлено, что наиболее выраженная ксеногенная нагрузка

имела место на территории г. Шахты, вокруг которого находятся несколько действующих угольно-добывающих предприятий. По уровню загрязнения техногенную нагрузку атмосферы, почвы, воды расценивали как кризисную. В почве, воздухе, воде города обнаружены высокие концентрации тяжелых металлов (свинец, хром, кадмий, мышьяк), нефтепродуктов, превышающие предельно допустимые концентрации (ПДК) в 2–3 раза. В воздушных массах периодически регистрировали наличие метана, сернистого газа.

В районах локализации детских садов г. Ростова степень ксеногенной нагрузки идентифицирована как напряженная. Загрязнители среды были аналогичными, но концентрации перечисленных выше ксенобиотиков были ниже и только периодически превышали ПДК, что объясняется меньшими потоками грузового транспорта и удаленностью промпредприятий. Превышение ПДК чаще наблюдалось зимой из-за повышенных выбросов ксенобиотиков в атмосферу во время отопительного сезона.

При обследовании среды, окружающей детские сады Шолоховского района, отмечено, что в этих местах в ряду техногенных загрязнителей преобладают хлориды, нитраты, фосфорные соединения, входящие в состав минеральных удобрений и пестицидов. Соединений тяжелых металлов в концентрациях, превышающих ПДК, не обнаружено. Район отличается обилием агросельскохозяйственных предприятий, в технологических процессах которых постоянно и в больших количествах применяются синтетические вещества, содержащие перечисленные химические продукты.

В питьевых источниках указанных городов содержание йода можно отнести к разряду умеренного йододефицита (12–15 мкг/л). В Шолоховском районе концентрация йода в водных источниках была несколько выше, чем в пробах из городов, на уровне нижней границы нормы (около 20 мкг/л).

Была проанализирована структура заболеваемости детей с учетом данных ксеногенного фона территорий проживания. При анализе данных статистических отчетов местных органов здравоохранения отмечено, что у всех детей обследуемых групп чаще всего возникали болезни органов дыхания, которые занимали 1-е ранговое место в структуре заболеваемости. На 2-м ранговом месте у детей 1-й группы были заболевания ЖКТ, у детей 2-й группы — болезни мочевыделительной системы, у детей 3-й группы — аллергическая патология (особенно органов дыхания). На 3-м ранговом месте у детей 1-й группы были аллергические заболевания, 2-й группы — ЛОР-заболевания, 3-й группы — патологические процессы эндокринной системы.

В ходе комплексного обследования все дети повторно были осмотрены педиатром, неврологом и детским эндокринологом, принимавшими активное участие в оценке, сопоставлении, комплексном анализе лабораторных и клинических показателей в рамках соматического, неврологического и эндокринологического статуса.

При проведении антропометрических исследований показано, что у детей обследуемых групп отстаиваний по массо-ростовым показателям не было. Однако повышенная масса тела (+1,0 до +2,0 SDS ИМТ) была зарегистрирована у 18 (17,1%) детей 1-й группы, у 27 (21,6%) — 2-й группы и у 22 (24,4%) — 3-й группы, тогда как в 4-й группе детей с повышенной массой тела не было.

В процессе изучения показателей УЗИ, с учетом региональных и возрастных нормативов объема ЩЖ, обнаружены признаки ее увеличения у 12 (11,4%) детей 1-й группы,



**Таблица 1.** Результаты гормонального исследования функционального состояния ЩЖ у детей обследованных групп  
**Table 1.** Results of hormonal level measurements assessing thyroid function in the studied children's groups

Группа / Group	сТ <sub>4</sub> , нмоль/л / fT <sub>4</sub> , nmol/l	сТ <sub>3</sub> , нмоль/л / fT <sub>3</sub> , nmol/l	ТТГ, мЕД/л / TSH, mU/l
1-я / 1 <sup>st</sup> (n=105)	13,9±1,32 <sup>*</sup>	5,5±0,34 <sup>*</sup>	4,0±0,31 <sup>*</sup>
2-я / 2 <sup>nd</sup> (n=125)	12,4±1,26 <sup>*</sup>	4,8±0,26 <sup>*</sup>	5,1±0,44 <sup>*</sup>
3-я / 3 <sup>rd</sup> (n=90)	11,3±0,72 <sup>**</sup>	2,6±0,13 <sup>**</sup>	5,8±0,22 <sup>**</sup>
4-я (контрольная) / 4 <sup>th</sup> (control) (n=20)	17,5±1,59	5,7±0,32	2,4±0,25

**Примечание.** <sup>\*</sup> — статистически значимые различия по сравнению с показателями у детей контрольной группы при  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup> — статистически значимые различия по сравнению с показателями у детей контрольной группы при  $p < 0,01$ .

**Note.** <sup>\*</sup> — the differences are statistically significant as compared to the values in the control group children at  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup> — the differences are statistically significant as compared to the values in the control group children, at  $p < 0,01$ .

у 16 (12,8%) — 2-й группы и у 20 (22,2%) — 3-й группы. Показатели УЗИ у детей 4-й группы были в пределах нормы.

Осмотр детского эндокринолога у большинства детей всех групп не выявил четких клинических признаков нарушения функции ЩЖ. Однако при изучении гормональных показателей было установлено, что у детей 1–3-й групп показатели сТ<sub>4</sub>, сТ<sub>3</sub> были более низкими по сравнению с аналогичными показателями в других группах, а уровень ТТГ — наиболее высоким (табл. 1).

Анализ индивидуальных показателей тиреоидного гомеостаза выявил погранично сниженный уровень сТ<sub>4</sub> (10,5±0,62 нмоль/л) у 22 (24,4%) детей 3-й группы при среднем значении ТТГ 6,9±0,45 мЕД/л, что позволило установить у них диагноз субклинического гипотиреоза. Этим детям был назначен левотироксин натрия в индивидуально подобранных дозировках. Случаи нормальных значений сТ<sub>4</sub>, сопровождавшихся повышением уровня ТТГ в пределах верхненормативных возрастных значений, расценивались как проявления минимальной тиреоидной дисфункции, определявшейся у 23 (21,9%) детей 1-й группы, 39 (31,2%) — 2-й группы и 38 (42,2%) — 3-й группы. В 4-й группе проявлений минимальной тиреоидной дисфункции не отмечено.

О функциональном состоянии неспецифической резистентности детей судили по интегральным биохимическим данным. У детей 1-й и 2-й групп изменений уровней МДА и каталазы не отмечалось по сравнению с аналогичными показателями в 4-й группе. У детей 3-й группы с лабораторными признаками гипотиреоза в сравнении с детьми 4-й группы были обнаружены более высокие значения МДА (6,6±0,84 мкмоль/л против 2,6±0,31 мкмоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ) и сниженная активность каталазы (6,8±0,6 мкмоль/л против 10,1±1,5 мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ).

Выявлено, что у детей с повышенным ИМТ из экологически неблагоприятных районов были повышены показатели общего холестерина: в 1-й группе — 5,1±0,3 ммоль/л, во 2-й — 5,8±0,5 ммоль/л, в 3-й — 6,3±0,6 ммоль/л, в 4-й — 4,4±0,3 ммоль/л; наиболее существенными были отличия между показателями детей 3-й группы и 4-й группы ( $p < 0,05$ ).

В лейкоцитарной формуле обращали на себя внимание более высокие показатели лимфоцитов у детей 3-й группы по сравнению с таковыми у детей 2-й и 1-й групп, а также 4-й группы (64,5±2,2, 50,8±2,1, 41,3±1,8 и 34,8±1,2% соответственно). Признаков воспалительных процессов у детей при обследовании выявлено не было. Это также подтверждалось концентрацией С-реактивного белка в плазме: в 1–3-й группах она варьировала от 3,5 до 5,1 мг/л, в 4-й группе была равна 4,1±0,3 мг/л, т. е. достоверные отличия отсутствовали.

При анализе показателей гуморального иммунитета установлено, что у детей 1–3-й групп определялось увеличение сывороточных IgM, IgG и суммарных IgE, снижение уровня IgA (табл. 2).

Самые существенные отклонения отмечались у детей 3-й группы, проживающих в районе с наиболее выраженной степенью экологического неблагоприятия. В этой группе отмечена достоверная прямая корреляционная связь между уровнями IgM и ТТГ ( $r = 0,59, p = 0,03$ ), IgA и сТ<sub>4</sub> ( $r = 0,47, p = 0,04$ ), а также достоверная обратная корреляционная связь между уровнями сывороточного IgG и сТ<sub>4</sub> ( $r = -0,49, p = 0,04$ ).

Анализ концентраций ХЭ выявил, что у детей 1–3-й групп показатели свинца были выше, чем в группе сравнения (табл. 3).

Наиболее выраженные отклонения отмечались у детей 3-й группы, проживающих в районе с наиболее выраженной

**Таблица 2.** Характеристика гуморального звена иммунитета у детей обследованных групп  
**Table 2.** Characteristics of the humoral immunity in the studied children's groups

Группа / Group	IgA, г/л / IgA, g/l	IgM, г/л / IgM, g/l	IgG, г/л / IgG, g/l	IgE, Ед/мл / IgE, U/ml
1-я / 1 <sup>st</sup> (n=105)	0,92±0,22	1,32±0,11	8,0±0,27	58±14
2-я / 2 <sup>nd</sup> (n=125)	1,05±0,18	1,44±0,06 <sup>*</sup>	8,4±0,43	84±21
3-я / 3 <sup>rd</sup> (n=90)	0,78±0,31 <sup>*</sup>	1,62±0,15 <sup>*</sup>	9,5±0,31 <sup>*</sup>	112±17 <sup>*</sup>
4-я (контрольная) / 4 <sup>th</sup> (control) (n=20)	1,29±0,12	1,05±0,21	6,6±0,52	48±12

**Примечание.** <sup>\*</sup> — статистически значимые различия по сравнению с показателями у детей 4-й группы при  $p < 0,05$ .

**Note.** <sup>\*</sup> — the differences are statistically significant as compared to the values in the group 4 children at  $p < 0,05$ .

степенью экологического неблагополучия. В этой группе отмечена достоверная прямая корреляционная связь между уровнями свинца и ТТГ ( $r=0,62$ ,  $p=0,02$ ), IgA и цинка ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ), селена и  $cT_4$  ( $r=0,45$ ,  $p=0,04$ ), а также достоверная обратная корреляционная связь между уровнями свинца и  $cT_4$  ( $r=-0,54$ ,  $p=0,03$ ), свинца и IgA ( $r=-0,41$ ,  $p=0,045$ ).

Соотношение параметров селена и свинца — ХЭ-антагонистов — у детей 3-й группы было значительно меньше, чем у детей 1-й и 2-й групп, а также группы сравнения (3-я группа — 0,66 относительной единицы (отн. ед.), 1-я группа — 1,34 отн. ед., 2-я группа — 0,97 отн. ед. и 4-я группа — 1,90 отн. ед.). Такие же изменения наблюдались и в соотношениях цинка и меди, которые также являются антагонистами свинца в его биологических эффектах. В большей степени изменение баланса цинк/свинец наблюдалось у детей 3-й группы (1-я группа — 33,7 отн. ед., 2-я группа — 26,4 отн. ед., 3-я группа — 20,2 отн. ед., 4-я группа — 47,4 отн. ед.). Уровень меди у детей всех групп не имел достоверных отличий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении гормональных показателей установлено, что у детей 1–3-й групп, т. е. групп экологического риска, показатели тиреоидных гормонов были более низкими, а ТТГ — более высоким, что указывало на более низкий уровень тиреоидной активности в этих группах с преобладанием повышенной частоты субклинического гипотиреоза и минимальной тиреоидной дисфункции, особенно в 3-й группе. Возможно, это было следствием накопления в тканях ЩЖ детей этой группы ксенобиотиков, уровень которых был особенно высок в районе их проживания. Этот процесс, как известно, сопровождается инактивацией энзимов, участвующих в процессах органификации йода и интрагипотиреоидного синтеза  $T_3$  и  $T_4$ . Несколько повышенный уровень лимфоцитов у детей 3-й группы, вероятно, был следствием большего количества перенесенных ранее респираторных заболеваний различной этиологии. Это сопровождалось изменениями других показателей неспецифической резистентности — повышением уровня МДА и снижением активности каталазы в крови детей этой группы.

Выявленные изменения в показателях гуморального звена иммунного статуса в виде возрастания сывороточных IgM, IgG и суммарных IgE и снижения уровня IgA указывали на напряженность неспецифической резистентности, ослабление местного иммунитета, а также определенную степень сенсбилизации организма. При этом наиболее выраженные отклонения отмечались у детей, проживающих в районе с наибольшей степенью экологического неблагополучия.

Приведенные данные позволяют обсуждать вероятное снижение адаптационных резервов у детей из группы экологического риска с гипофункцией ЩЖ. Видимо, в связи с этим в 3-й группе было много часто болеющих детей.

Ведущим фактором возникновения гипофункции ЩЖ, снижения неспецифической резистентности у детей из групп экологического риска может быть дисбаланс ХЭ в организме. Чаще всего это происходит вследствие стремительного техногенного загрязнения окружающей среды, что приводит к изменению минерального состава звеньев трофологических цепей, к которому не успевает сформироваться эволюционно вырабатываемая адаптация. Это обуславливает полиморфные девиации в регуляторных механизмах, временно компенсированные напряжением метаболических реакций.

При изучении содержания в утренней моче детей ряда ХЭ, участвующих в регуляции иммунной эндокринной системы, и в частности функции ЩЖ, а также распространенного в окружающей среде токсичного ХЭ — свинца, было выявлено существенное повышение уровня свинца при снижении концентраций селена и хрома. При этом наиболее существенные отклонения отмечались у детей, проживающих в районе с наибольшей степенью экологического неблагополучия. Соотношение параметров селена и свинца как ХЭ-антагонистов у детей 3-й группы было значительно меньше, чем у детей других групп. Видимо, не случайно в этой группе концентрации  $cT_4$  и  $cT_3$  были наиболее низкими. Следовательно, дисбаланс селена и свинца мог способствовать нарушению синтеза гормонов ЩЖ. Это указывало на то, что высокая антропогенная нагрузка на данной территории негативно отразилась на гомеостазе детского организма. Повышенные концентрации свинца в тканях могли способствовать, по данным литературы, возникновению эндокринных дисфункций, нарушениям неспецифической резистентности, о чем свидетельствовали и установленные сильные корреляционные связи между содержанием микроэлементов и характерными изменениями показателей иммуноглобулинов, а также содержанием тиреоидных гормонов [5–7].

Всех детей обследуемых групп объединяла тенденция к более низким показателям хрома, чем у детей контрольной группы. По данным литературы, хром участвует в углеводном и жировом обмене, поэтому его неадекватное содержание может вызывать склонность к ожирению. В различных исследованиях показана связь инсулинорезистентности с уровнем хрома и селена, продемонстрирован положительный эффект от их включе-

**Таблица 3.** Содержание ХЭ в утренней порции мочи у детей обследованных групп, мкг/л

**Table 3.** Chemical element levels in the morning portion of urine in the studied children's groups,  $\mu\text{g/l}$

Группа / Group	Свинец / Lead	Селен / Selenium	Цинк / Zinc	Хром / Chromium	Медь / Copper
1-я / 1 <sup>st</sup> (n=105)	9,5±1,1	12,8±1,3	320,5±7,8	2,5±0,3	15,9±2,2
2-я / 2 <sup>nd</sup> (n=125)	10,8±1,3	10,5±1,2*	290,8±6,8*	2,3±0,3	17,5±2,5
3-я / 3 <sup>rd</sup> (n=90)	12,6±1,4*	8,5±1,1*	255,5±6,7*	2,4±0,3	18,8±2,7
4-я (контрольная) / 4 <sup>th</sup> (control) (n=20)	7,5±0,7	14,3±1,4	356,1±8,2	3,1±0,4	19,2±2,8

Примечание. \* — статистически значимые различия по сравнению с показателями у детей 4-й группы при  $p<0,05$ .

Note. \* — the differences are statistically significant as compared to the values in the group 4 children at  $p<0.05$ .

ния в диету при лечении ожирения вследствие улучшения метаболических эффектов инсулина [8–10]. Из этого следует, что более низкие уровни хрома у детей обследуемых групп могли способствовать повышению ИМТ у детей с гипопункцией ЩЖ.

Из сказанного можно заключить, что антагонистический элемент-специфический принцип регуляции некоторых эндокринных функций организма, сформировавшийся эволюционно, в условиях техногенного загрязнения среды недостаточно эффективен.

Проведенные фундаментальные и прикладные исследования междисциплинарного характера показали, что в условиях антропогенного загрязнения среды или резкого изменения места жительства эволюционно выработанные количественные соотношения между параметрами ХЭ, обеспечивающие оптимальное развитие физиологических систем организма в конкретных климатогеографических условиях, нарушаются. Это детерминирует возникновение моноэлементоза, преморбидного состояния, постепенно переходящего в специфический патологический процесс от минимальной тиреоидной дисфункции до субклинического гипотиреоза. Следовательно, микроэлементозы можно рассматривать в качестве триггера дизрегуляторной патологии иммуноэндокринной системы, которая стартует еще на ранних этапах онтогенеза и сопровождается полиморфными физиологическими дисфункциями.

Очевидно, что иммунокоррекция и реабилитация часто болеющих детей, проживающих в неблагоприятных экологических условиях, имеет большое медико-социальное и экономическое значение. В настоящее время единого подхода к выбору иммунокорректирующих средств и мероприятий нет. Дискутабельным остается вопрос назначения препаратов микробного происхождения, интерферонов, интерфероногенов и антиоксидантов.

Однако можно выделить общие принципы восстановительной терапии, которые заключаются в соблюдении лечебно-охранительного режима, сбалансированном питании и умеренных физических нагрузках, различных физиотерапевтических процедурах и мероприятиях, направленных на психологическую адаптацию ребенка.

Медикаментозное лечение при этом должно быть индивидуальным (в зависимости от диагноза и состояния ребенка) и сводиться к необходимому минимуму.

Витамино- и фитотерапии отводится особая роль в реабилитации часто болеющих детей, так как дефицит витаминов, микро- и макронутриентов, нередко встречающийся в педиатрической практике, способствует росту заболеваемости, более тяжелому течению и хронизации патологических процессов, а также возникновению их осложнений [11].

Биологически активная добавка «Кидз (Kidz) Крепкий иммунитет» российского производителя ООО «ВТФ» содержит йод, биодоступный цинк в форме бисглицината,  $\beta$ -каротин, витамины С, D<sub>3</sub>, Е, К<sub>1</sub>, биотин и растительные экстракты. Комплекс предназначен для детей начиная с трех лет, выпускается в форме железных батончиков и может стать инструментом нутритивной поддержки иммунитета в рамках реабилитации часто болеющих детей, проживающих на территориях с высокой ксеногенной нагрузкой.

Полученные материалы убеждают нас, что использованный дизайн исследований и вычисление параметров соотношений пар специфических ХЭ-антагонистов

как объективного маркера микроэлементной этиологии патологических изменений актуальны для алгоритма изучения проблем экологической педиатрии и патофизиологии человека. Это связано с тем, что элементная система является палеобазисом для всех современных механизмов регуляции у высших организмов (нервных, эндокринных, иммунных), которые по отношению к ней являются своеобразной надстройкой [12, 13].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности иммунитета у детей дошкольного возраста с тиреоидной дисфункцией, проживающих в зонах с избыточной антропогенной нагрузкой, характеризуются повышением содержания IgM и IgG, IgE, что свидетельствует о напряженности гуморального звена иммунной системы, определенной ее сенсibilизации. Эти изменения иммунитета, несомненно, связаны (а возможно, и обусловлены?) в том числе с микроэлементным дисбалансом, нарастающим по мере усугубления экологического неблагополучия региона проживания. Установлено, что у детей с гипопункцией ЩЖ отмечались явления напряженности гуморального иммунитета в виде возрастания уровней сывороточных IgM, IgG и суммарных IgE, снижения уровня IgA. Наиболее выраженные патологические изменения регистрировались у детей, проживающих в г. Шахты, где уровень техногенного загрязнения особенно высок. У детей из районов экологического неблагополучия выявлены сниженные показатели селена и цинка при повышенном уровне свинца в утренней моче, коррелировавшие со снижением уровней сT<sub>4</sub> и сT<sub>3</sub> в крови. Результаты работы обосновывают включение в программу скрининговых обследований детей групп экологического риска исследования показателей тиреоидного профиля, иммунологических показателей, микроэлементного состава для ранней диагностики и превентивной коррекции формирующихся отклонений.

Выявленные особенности этиопатогенетических парадигм гипопункции ЩЖ являются основанием для модификации алгоритма скринингового обследования детей, проживающих в районах экологического неблагополучия. Оптимальное соотношение ХЭ, регулируемое заместительной терапией соответствующими нутриентами, может способствовать коррекции сбоя регуляции ксеногенной этиологии, тем самым стабилизируя гомеостаз. ▲

## Литература

- Осочук С.С., Коробов Г.Д., Голюченко О.А. Гормональные и метаболические особенности группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». Клиническая лабораторная диагностика. 2016;61(6):352–356. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356.
- Попова В.А., Кожин А.А., Друккер Н.А. и др. Гормонально-микроэлементный гомеостаз мальчиков с ожирением и задержкой полового развития. Медицинский алфавит. 2020;5:46–50. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-46-50.
- Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.В. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. М.: Наука; 2008.
- Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем человека. Экология человека. 2013;11:3–12. DOI: 10/33396/1728-0869-2013-11-3-12.
- Rasmussen L., Schomburg L., Kohrle J. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):585–590. DOI: 10.1530/EJE-10-1026.



6. Vigh M., Smith D.R., Hsu P.C. How does lead induce male infertility? Iran J Reprod Med. 2011;9(1):1–8. PMID: 25356074.
7. Calsolaro V., Pasqualetti G., Niccolai F. et al. Thyroid Disrupting Chemicals. Int J Mol Sci. 2017;18(12):2583. DOI: 10.3390/ijms18122583.
8. Wang Y., Lin M., Gao X. et al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. PLoS One. 2017;12(4):e0174149. DOI: 10.1371/journal.pone.0174149.
9. Winther K.H., Rayman M.P., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):165–176. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6.
10. Vincent J.B. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. Acc Chem Res. 2000;33(7):503–510. DOI: 10.1021/ar990073r.
11. Жерносюк В.Ф. Дефицит витаминов и минералов у детей и способы его коррекции. Медицинские новости. 2015;9:27–31.
12. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТ; 2001:360–415.
13. Churyukina E.V., Puzikova O.Z., Popova V.A. et al. Cytokine profile disorders in thyroid dysfunction of adolescents living in ecologically unfavorable regions. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, 2021. Allergy. 2021;76 Suppl 110:5–661. DOI: 10.1111/all.15093.

## References

1. Osochuk S.S., Korobov G.D., Golutchenko O.A. The hormonal and metabolic characteristics of children of dispensarization observation group of "frequently ill children". Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2016;61(6):352–356 (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-6-352-356.
2. Popova V.A., Kozhin A.A., Drukker N.A. et al. Hormone-microelement homeostasis of boys with obesity and delayed sexual development. Medical alphabet. 2020;5:46–50 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-46-50.
3. Oberlis D., Kharland B., Skal'nyy A.V. The biological role of macro- and microelements in humans and animals. М.: Nauka; 2008 (in Russ.).
4. Agadzhanyan N.A., Skal'nyy A.V., Detkov V.Yu. Elemental portrait of a person: morbidity, demography and the problem of human health management. Ekologiya cheloveka. 2013;11:3–12 (in Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2013-11-3-12.
5. Rasmussen L., Schomburg L., Kohrle J. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. Eur J Endocrinol. 2011;164(4):585–590. DOI: 10.1530/EJE-10-1026.
6. Vigh M., Smith D.R., Hsu P.C. How does lead induce male infertility? Iran J Reprod Med. 2011;9(1):1–8. PMID: 25356074.
7. Calsolaro V., Pasqualetti G., Niccolai F. et al. Thyroid Disrupting Chemicals. Int J Mol Sci. 2017;18(12):2583. DOI: 10.3390/ijms18122583.
8. Wang Y., Lin M., Gao X. et al. High dietary selenium intake is associated with less insulin resistance in the Newfoundland population. PLoS One. 2017;12(4):e0174149. DOI: 10.1371/journal.pone.0174149.
9. Winther K.H., Rayman M.P., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium in thyroid disorders — essential knowledge for clinicians. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):165–176. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6.
10. Vincent J.B. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. Acc Chem Res. 2000;33(7):503–510. DOI: 10.1021/ar990073r.
11. Zhernosyuk V.F. Deficiency of vitamins and minerals in children and ways to correct it. Meditsinskiye novosti. 2015;9:27–31 (in Russ.).
12. Shenderov B.A. Medical microbial ecology and functional nutrition. Probiotics and functional nutrition. М.: ГРАНТ; 2001:360–415 (in Russ.).
13. Churyukina E.V., Puzikova O.Z., Popova V.A. et al. Cytokine profile disorders in thyroid dysfunction of adolescents living in ecologically unfavorable regions. Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, 2021. Allergy. 2021;76 Suppl 110:5–661. DOI: 10.1111/all.15093.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

**Кожин Александр Алексеевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-1470-6074.

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

**Московкина Анжела Владимировна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (НИИАП); 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-3784-2159.

**Галкина Галина Александровна** — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии, заведующая отделением детской эндокринологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (НИИАП); 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-6809-0995.

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

**Кравченко Лариса Вахтанговна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

**Зулпиқарова Мадина Юсуповна** — аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367012, Россия, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9221-8757.

**Контактная информация:** Попова Виктория Александровна, e-mail: [vait49@mail.ru](mailto:vait49@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 25.01.2023.

Поступила после рецензирования 17.02.2023.

Принята в печать 17.03.2023.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Victoria A. Popova** — Dr. Sc. (Med.), chief researcher of the Pediatric Department, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5329-7336.

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

**Aleksandr A. Kozhin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, Honored Scientist



of Russian Federation, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1470-6074.

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

**Anzhela V. Moskovkina** — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Obstetrics and Gynecology Department, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3784-2159.

**Galina A. Galkina** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology with the course of pediatric endocrinology, Head of the Department of Children's Endocrinology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6809-0995.

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

**Larisa V. Kravchenko** — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Pediatric Department, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

**Madina Yu. Zulpikarova** — postgraduate student of the Department of Endocrinology, Dagestan State Medical University; 1, V.I. Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9221-8757.

**Contact information:** Victoria A. Popova, e-mail: vait49@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 25.01.2023.

Revised 17.02.2023.

Accepted 17.03.2023.

# KidZ

СРЕДСТВА  
ДЛЯ ЗДОРОВОГО  
ДЕТСТВА



Узнай больше!



kid-z.ru



## KidZ Крепкий иммунитет

Витамины, органические формы минералов и растительные экстракты для поддержки организма в сезон простуд

✓ Экстракты плодов шиповника, цветков бузины черной и листьев черной смородины

✓ Витамины С, Е, D<sub>3</sub>, К<sub>1</sub>, биотин и β-каротин

✓ Бисглицинат цинка и йод

✓ Компоненты из желе хорошо усваиваются

✓ Полезный и вкусный желевый батончик, который удобно брать с собой

✓ Без консервантов, красителей и искусственных ароматизаторов

Другие продукты линейки:



ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ **8-800-201-94-73** (с 8:00 до 17:00, по будням)



Детям 3-14 лет — 1 желе в день  
Детям 15-17 лет — 1 желе 2 раза в день

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-89-95

## Клещи домашней пыли: коварство симбиоза

С.И. Барденикова<sup>1</sup>, Т.И. Рычкова<sup>1</sup>, Е.В. Куликова<sup>1</sup>, О.Б. Довгун<sup>2</sup>, Т.Ю. Беляева<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить динамику сенсибилизации к аллергенам домашней пыли в когорте детей с аллергопатологией за последние 30 лет.

**Материал и методы:** ретроспективно проанализировано 26 343 протокола аллергопроб на чувствительность к домашней пыли и ее аллергенным компонентам — домашнему миксу, клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, библиотечной пыли, — проведенных детям 4–18 лет в 1989–2019 г. Кожное тестирование выполнялось по общепринятой методике скарификации на передней поверхности предплечья через каплю испытуемого аллергена с последующей визуальной оценкой результата в баллах от 1 до 4. Данные непрерывного мониторинга обобщены и статистически обработаны за все годы наблюдения, но в статье проанализированы показатели «поперечного среза» — за удобные для сравнения годы. Определяли процентное отношение количества сенсибилизированных к изучаемому аллергену пациентов к общему количеству обследованных на гиперчувствительность к нему на протяжении конкретного года и сопоставляли доли пациентов с низкой (1–2 балла) и высокой (3–4 балла) оценкой.

**Результаты и обсуждение:** показан устойчивый рост IgE-гиперчувствительности к миксу домашней пыли (с 23,7% в 1989 г. до 71,2% в 2019 г.), увеличение степени сенсибилизации (оценка 3–4 балла) к интегральному пылевому миксу (с 4,2% в 1989 г. до 16,6% в 2019 г.), существенно превосходящей таковую к собственно пылевым клещам за счет разнообразия в составе специфических белков эпидермального, грибкового, бактериального, инсектного происхождения, независимо индуцирующих антитела. Продемонстрирован аналогичный рост сенсибилизации к библиотечной пыли в 2,6 раза за первые 10 лет наблюдения с приобретением гиперчувствительности к 2019 г. у 57,2% детей данной когорты; одновременно зафиксирован резкий спад высоких оценок детектируемого уровня (3–4 балла) до 5% в 2019 г., что связано с изменением способов хранения информации в доме.

**Заключение:** результаты исследования обосновывают целесообразность обязательного динамического контроля сенсибилизации у детей с аллергопатологией с использованием широкой панели бытовых аллергенов. Неуклонный рост сенсибилизации к аллергенам домашней пыли подтверждает низкую эффективность элиминационных мероприятий и предполагает прогрессирующий иммунный дисбаланс под повседневным прессингом городской экологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, домашняя пыль, аллергены домашней пыли, аллергены библиотечной пыли, бытовая сенсибилизация, клещи.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Барденикова С.И., Рычкова Т.И., Куликова Е.В. и др. Клещи домашней пыли: коварство симбиоза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):89–95. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-89-95.

## House dust mites: the insidious symbiosis

S.I. Bardenikova<sup>1</sup>, T.I. Rychkova<sup>1</sup>, E.V. Kulikova<sup>1</sup>, O.B. Dovgun<sup>2</sup>, T.Yu. Belyaeva<sup>2</sup><sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess changes in the patterns of sensitization to house dust allergens in a cohort of children with allergic disorders over the last 30 years.

**Patients and Methods:** this retrospective analysis included 26,343 protocols of allergy tests to house dust and its allergenic components (house mix, *D. pteronyssinus* and *D. farinae* mites, library dust) that had been carried out in children 4–18 years old over the period from 1989 to 2019. Skin testing was performed using the generally accepted scarification technique on the anterior surface of the forearm through a drop of the tested allergen. Then, the test results are assessed by visual inspection with a score of 1–4. The results of continuous monitoring were summarized and statistically processed for all years of the observation period, but the article presents analysis of the "cross-section" indicators only for those years that were convenient for comparison. The authors calculated a percentage ratio of the number of patients sensitized to the studied allergen to the total number of patients tested for hypersensitivity to this allergen during a particular year. Then, they compared the percentage of patients with low (1–2) and high (3–4) scores.

**Results and Discussion:** the analysis showed a steady increase in IgE hypersensitivity to the house dust mix (from 23.7% in 1989 to 71.2% in 2019). Also, it demonstrated an increase in the degree of sensitization (3–4 scores) to the integral dust mix (from 4.2% in 1989 to 16.6% in 2019), which was significantly higher than that to the dust mites themselves due to the diverse composition of specific proteins of epidermal, fungal, bacterial, and insect origin that can induce antibodies independently on each other. There was a similar 2.6-fold growth in sensitization to the library dust over the first 10 years of observation, and by 2019 hypersensitization developed in 57.2% of children from this cohort. However, a dramatic decline in high scores (3–4) of the detected level to 5% was reported in 2019 which was associated with the changes in the ways of in-house data storage.

**Conclusion:** the study findings provide a rationale for the mandatory control of dynamic changes in sensitization among children with allergic disorders using an expended household allergen panel. The steady increase in sensitization to house dust allergens confirms a low effectiveness of elimination measures and suggests a progressive immune imbalance under the everyday pressure of urban ecology.

**KEYWORDS:** children, house dust, allergens of house and library dust, household sensitization, mites.

**FOR CITATION:** Bardenikova S.I., Rychkova T.I., Kulikova E.V. et al. House dust mites: the insidious symbiosis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):89–95 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-89-95.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение проблемы распространенности аллергии в мире сегодня не внушает оптимизма. Несмотря на широкую популяризацию знаний по эпидемиологии аллергических заболеваний в последние годы, частота иммунных реакций на домашнюю пыль растет повсеместно, даже в регионах с исторически низкой ее распространенностью, переживающих в настоящий момент бурное индустриальное развитие [1–3]. Клещевая сенсibilизация прогнозируется статистикой у 1–2% жителей Земли (!) и регистрируется у 50–90% пациентов с аллергической патологией [4–6]. Тем не менее должного внимания к бытовой сенсibilизации и источникам домашних аллергенов не отмечается как со стороны родителей, так и со стороны врачей, даже в случаях доказанности их значимости при уже верифицированных аллергологических диагнозах [7].

Очевидно и бесспорно, что бытовая пыль является естественным спутником человеческого жилья, ее образование и состав значительно зависят от географического положения и климата проживания и одинаково обязаны как факторам внешней среды, так и внутрижилищным условиям [8, 9]. Интересно, но пылевой микст в доме почти наполовину состоит из «уличной пыли», содержащей природные (почва, пепел, сажа, океаническая соль, космическая пыль, цветочная пыльца, атмосферная плесень) и искусственные, антропогенные (производственные выбросы, нефтепродукты, шинная резина, пестициды, продукты человеческой жизнедеятельности) компоненты. Остальные ингредиенты имеют бытовое происхождение, тесно ассоциированы с социально-бытовыми особенностями и образом жизни проживающих в домах людей и животных. Таким образом, домашняя пыль является сложнокомпонентной смесью разнообразных естественных и технических потенциально опасных аллергенов — волос и слущенного эпидермиса кожи человека, фрагментов шерсти и экскрементов домашних и диких животных, книжной целлюлозы, разрушенных панцирей насекомых, а также частичек текстильных волокон и синтетических материалов, молекул веществ, используемых для уборки [10]. Эта взвешенная в атмосферном воздухе в зоне дыхания человека пыль с бытовых коллекторов — пола, предметов мебели, одежды, мягких игрушек — непосредственно попадает в организм человека преимущественно ингаляционным путем [11, 12].

Между тем пылевая масса — это живой, хорошо организованный микробиом успешно взаимодействующих между собой бактерий [13], микрогрибов, микроводорослей и признанных главными носителями аллергенов домашнего микса — пылевых микроскопических клещей семейства *Pyroglyphidae* (они составляют 5% общей биомассы!). Однако в домашней пыли, особенно в сельской местности, можно обнаружить десятки других видов клещей данного семейства и подклассов *Acari* [10, 14].

Современные технологии строительства, включающие новые отделочные материалы, энергосберегающее тепловое оборудование, системы кондиционирования воздуха, снижают воздухообмен в домах и квартирах и создают бла-

гоприятные условия для продуктивной культивации и повышения концентрации носителей аллергенных компонентов, в частности клещей домашней пыли [15]. Кроме того, увеличению времени клещевой экспозиции способствует и резко изменившийся образ жизни современной городской семьи, все члены которой «от мала до велика» проводят большую часть суток в замкнутом пространстве квартиры и «офисных помещениях» (работа, школа, детский сад). Однако именно в пространстве общественных и производственных помещений обнаруживаются значительные «энергетические воздушные помехи» и, как следствие, более высокая концентрация клещей [11, 12, 16].

Очевидно, что решение задачи предупреждения популяционной бытовой сенсibilизации лишь гигиеническими мерами устранения в среде обитания контакта с пылевыми клещами как с триггерами, запускающими иммунопатологический каскад, практически нереально. Тем более что суммарная нагрузка антигенами клещей, достаточная для стимуляции IgE-сенсibilизации, индивидуальна в отношении ее номинального количества и не облигатно коррелирует с ее уровнем. Более того, она может быть «собрана» при контакте с пылью в процессе постоянного перемещения как внутри, так и вне дома (детский сад, школа, жилище родственников и друзей, транспорт, библиотека).

Нет сомнений, что фиксация и мониторинг специфической клещевой сенсibilизации как последствие постоянного и неизбежного симбиоза с бытовой пылью, выполненные простым и доступным методом скарификационных проб, важны и значимы как для прогнозирования здоровья индивидуума, так и для предвидения благополучия будущих поколений людей [17, 18].

**Цель исследования:** изучить динамику сенсibilизации к аллергенам домашней пыли за последние 30 лет в когорте детей с аллергопатологией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, в ходе которого проанализированы 26 343 протоколов кожных (скарфикационных) аллергопроб с бытовыми аллергенами, выполненных детям 4–18 лет (с 2011 г. в статистику включены дети 15–18-летнего возраста), находившимся на обследовании и лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» с 1989 по 2019 г. Хранение архивных данных на бумажных носителях позволило эффективно воспользоваться уникальной информационной базой специализированного стационара. Глубина обработанного информационного пласта в исследовании регулировалась границами доступности архивного материала в пределах 30 лет. Профиль отделения естественным образом ограничил критерии отбора пациентов в исследование контингентом детей с аллергопатологией. Все участники исследования наблюдались с клиническими диагнозами: бронхиальная астма, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, атопический дерматит или име-



ли специфическую аллергологическую клиническую симптоматику на момент обследования, достаточно четкую для обоснования проведения тестирования с аллергенами.

Для оценки сенсibilизации проводились кожные аллергопробы с бытовыми аллергенами по общепринятой методике скарификации через каплю аллергена с последующей визуальной оценкой результата в баллах от 1 до 4. Определяли специфическую чувствительность к аллергенам компонентов бытовой пыли — миксу домашней пыли, клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, библиотечной пыли. Результаты аллерготестирования на чувствительность к эпидермальным аллергенам будут представлены в отдельной статье. За годы наблюдения диагностические тест-системы для определения сенсibilизации к бытовой пыли существенно менялись: до 1996 г. применялся «Аллерген домашней пыли» на основе субстратов (производство НИИ им. И.И. Мечникова, серии обновлялись на протяжении анализируемого периода), далее стали доступны «Аллерген из клеща *D. pteronyssinus*» и «Аллерген из клеща *D. farinae*», представляющие водно-солевые экстракты гликопротеидных комплексов, выделенных из клещей и среды их культивирования.

Весь ресурс данных полуколичественной оценки сенсibilизации когорты пациентов с аллергопатологией обобщен и статистически обработан. В качестве инструментов динамического сравнения нами использованы следующие экспоненты:

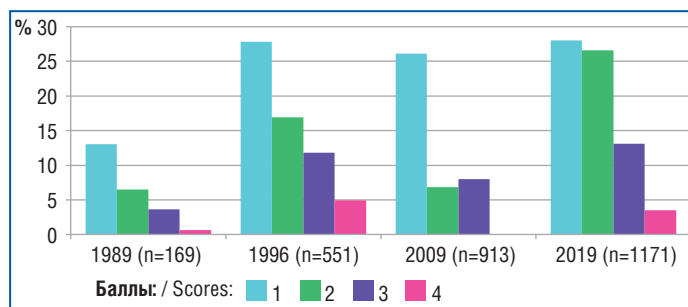
- *уровень сенсibilизации* — отношение количества пациентов, сенсibilизированных к изучаемому аллергену, к общему количеству обследованных на гиперчувствительность к нему на протяжении конкретного года, выраженное в процентах;
- *степень сенсibilизации* — доля пациентов с низкой (1–2 балла) и высокой (3–4 балла) оценкой гиперчувствительности к изучаемым аллергенам.

Несмотря на полный статистический анализ архивных данных непрерывного мониторинга за все годы наблюдения (1989–2019), в настоящей статье мы рассматриваем показатели «поперечного среза» — в промежуточные годы исследования. Выбор статистических параметров за конкретные годы обоснован целью демонстрации наглядности изменения изучаемых показателей: соблюдение относительно равнозначных временных интервалов или приоритет исключительных отклонений рассчитанных экспонент, показательных в динамическом сравнении или заслуживающих интерпретации и обсуждения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщение и аналитическая обработка результатов долгосрочного аллерготестирования когорты пациентов с аллергической патологией демонстрируют траекторию неуклонного нарастания степени сенсibilизации к аллергенам домашней пыли (рис. 1) в течение 30 лет наблюдения, причем в целом отмечается численный рост аллергиков со всеми уровнями сенсibilизации от 1 до 4 баллов<sup>1</sup>.

Вместе с тем при годовом сравнении определяется явное снижение уровня гиперчувствительности к бытовым аллергенам в 2009 г. Реальный, преходящий спад интенсивности сенсibilизации в данной популяции пациентов с аллергической патологией с большой вероятностью можно



**Рис. 1.** Динамика степени сенсibilизации к домашней пыли у детей с аллергопатологией

**Fig. 1.** Changes in the patterns of sensitization to the house dust in children with allergic disorders

связать со строгими требованиями активного участия семьи в организации гипоаллергенного быта ребенка-аллергика, которые были унифицированы в первой Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», введенной в России в 1997 г. С этой целью в ведущих лечебных и профилактических учреждениях начали функционировать образовательные астма-школы для больных детей и их родителей, популяризовавшие знания об аллергии. В арсенале борьбы с главным бытовым аллергеном — домашней пылью, наряду с рекомендациями регулярной влажной уборки и сокращения в жилом помещении аккумулирующих пыль предметов, появились предложения целевой бытовой техники с усовершенствованными очистителями воздуха и пылесосами с HEPA- и аквафильтрами, уплотненными пылесборниками и клапанной системой. Населению стал доступен широкий ассортимент антикарицидных средств: защитные чехлы для постельных принадлежностей, добавки для холодной стирки текстильных изделий и стирки белья при высокой температуре, спреи для обработки одежды, мягкой мебели, ковров и т. д. Однако в последующие годы вновь наметилась тенденция повышения чувствительности к аллергенам домашней пыли, несмотря на активные попытки оздоровления среды обитания (см. рис. 1). Очевидно, что в борьбе с генерированием IgE-гиперчувствительности к бытовым аллергенам применение лишь элиминационных методов становится недостаточно эффективным. Эти обстоятельства вынуждают предполагать приоритетную роль в реализации сенсibilизации прогрессирующего дисбаланса иммунной системы человека в реалиях XX в. — «века эпидемии атопии» [17, 19].

Представляет интерес динамика степени сенсibilизации, рассчитанной отдельно для суммарных аллергенов домашней пыли и ее ключевых клещевых аллергенов (рис. 2).

Выбранные годы для сравнительной оценки изучаемых величин обоснованы появившейся с 1996 г. возможностью автономного определения гиперчувствительности к аллергенам клещей домашней пыли (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*). Рисунок 2А наглядно иллюстрирует прогрессивное увеличение общего количества сенсibilизированных к домашней пыли детей-аллергиков с 58,3% в 1996 г. до 71,2% в 2019 г. Причем растет доля высокой степени гиперчувствительности с оценкой 3 и 4 балла: в 1996 г. таких больных было всего 4,7%, а в 2019 г. — 16,6%, т. е. каждый шестой ребенок с аллергопатологией. Наши результаты согласуются с данными тематической литературы, напри-

<sup>1</sup> Ежегодное увеличение количества тестируемых на аллергены детей связано с введением и динамическим изменением из изучаемый период протоколов обследования пациентов в тематических отделениях, а также с вариацией регламента стационарного пребывания в зависимости от нозологии, что непосредственно влияет на оборот койки в течение года.

мер, IgE-гиперчувствительность к клещам домашней пыли обнаруживается у 46–76% школьников с уже верифицированным диагнозом бронхиальной астмы [6].

В то же время анализ автономной клещевой сенсибилизации в среде детей с аллергическими болезнями (см. рис. 2B) в эти же годы наглядно демонстрирует более низкие оценки в сравнении с IgE-чувствительностью к общему домашнему пылевому миксу. Причем обнаруживается почти монотонный совокупный уровень показателя: 41% — 33,2% — 36,2%. К 2019 г. у пациентов данной когорты наблюдается перераспределение степени сенсибилизации к клещам с почти двукратным снижением процента больных с клещевой гиперчувствительностью 3–4 балла (с 6,6 до 3,4%).

Не менее интересно рассмотреть проблему клещевой сенсибилизации к домашнему пылевому миксу и непосредственно к главным носителям аллергенов — клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в ракурсе сопоставления изменений ее уровней. Диаграммы на рис. 3 наглядно демонстрируют закономерности расхождения уровней сенсибилизации к исследуемым экспонентам — гиперчувствительность к интегральной аллергенной смеси домашней пыли неизменно выше и существенно превосходит таковую к собственно пылевым клещам в пределах широкой вилок в разные годы наблюдения от 17,3 до 35%. Данный факт в очередной раз подтверждает гораздо более высокую аллергенность совокупного состава «затейливого коктейля» бытовой пыли за счет ее сложного образования в человеческом жилище. Именно полигенность пыли, обеспеченная разнообразным «биологическим сором» со множеством аллергенных белков эпидермального, грибкового, бактериального, инсектного происхождения, самостоятельно и независимо индуцирующих антитела, в итоге повышает общую аллергенность пылевого микса. Более того, в продолжение детального анализа динамики каждого из показателей установлены разнонаправленные тенденции изменений: интенсивный рост IgE-гиперчувствительности к субстрату из домашней пыли сопровождается медленным снижением показателя сенсибилизации к клещам рода *Dermatophagoides*. По всей вероятности, вектор изменений обсуждаемых параметров, составляющих дельту, не является прямым результатом лишь ограничения клещевой нагрузки, а формируется за счет содержания прочих бытовых аллергеннесущих ингредиентов, присутствующих в домашней пыли.

В ходе исследования нами также была изучена динамика уровня сенсибилизации к еще одному важному аллергенному компоненту домашнего пылевого конгломерата — библиотечной пыли (рис. 4). Оценка сенсибилизации к библиотечной пыли прослежена на протяжении максимального периода наблюдения — с 1989 по 2019 г. Бумажная пыль представляет собой сложную смесь из частичек целлюлозы разрушенных книг, клея, ткани переплетов, химической краски. Однако следует обратить внимание на чрезвычайно актуальных продуцентов аллергенов в библиотечной пыли — это живые микроорганизмы, заселяющие данную «продуктовую базу» и питающиеся ее благодатным биологическим субстратом: клещи (преимущественно амбарно-зернового комплекса с доминированием вида *G. domesticus*), плесневые микроорганизмы и бактерии [20].

Показателен быстрый рост сенсибилизации к библиотечной пыли за первые 10 лет наблюдения — к 1999 г. количество гиперчувствительных детей увеличилось в 2,6 раза (с 23,7% в 1989 г. до 61,4%), а с высокими детектируемыми уровнями — в 4 раза (с 4,2% в 1989 г. до 16,7%). Тем не ме-

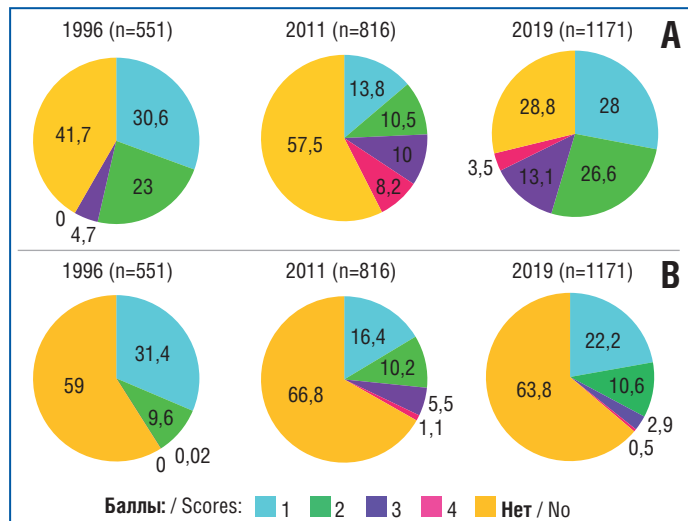


Рис. 2. Динамика показателей степени сенсибилизации к суммарным аллергенам домашней пыли (A) и к аллергенам клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* (B)

Fig. 2. Changes in the degrees of sensitization to the total house dust allergens (A) and the house dust mite *D. pteronyssinus* and *D. farinae* allergens (B)

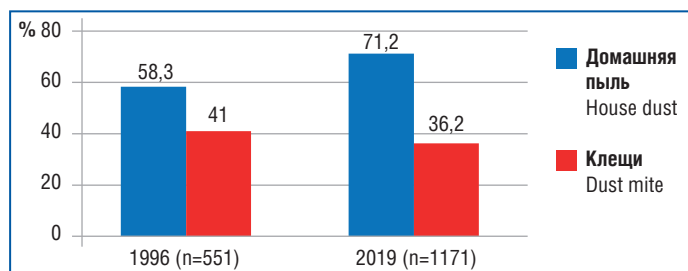


Рис. 3. Сравнительная динамика уровней сенсибилизации к суммарным аллергенам домашней пыли и аллергенам пылевым клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* (%)

Fig. 3. Comparative changes in the levels of sensitization to the total house dust allergens and the house dust mite *D. pteronyssinus* and *D. farinae* allergens (%)

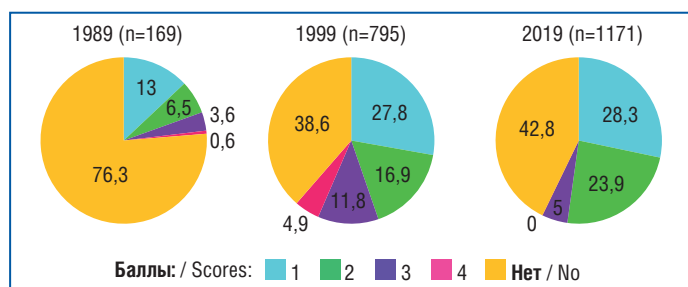


Рис. 4. Динамика сенсибилизации к аллергенам библиотечной пыли (%)

Fig. 4. Changes in the sensitization to the library dust allergens (%)

нее последующие наблюдения обнаруживают тенденцию к снижению выраженности сенсибилизации к библиотечной пыли — оценки скарификационных тестов 3 и 4 балла отмечены в 2019 г. лишь у 5% пациентов с аллергической патологией, что в 3 раза меньше, чем в 1999 г. Однако общее количество чувствительных к этому аллергену детей остается высоким с конца предыдущего столетия — 61,4–57,2%. Показательно, что программные нормативные требования

1997 г. по созданию низкоаллергенной среды в доме пациентов с аллергопатологией не оказали должного влияния и на общий уровень сенсибилизации к библиотечной пыли в когорте аллергиков. Эти закономерности и тенденции являются актуальным маркером изменения способов хранения различных важных сведений и семейной информации в доме: в связи с созданием и широким распространением интернет-сети и удобных современных гаджетов многие семьи перешли на портативные устройства (аудиокниги, фотоальбомы) и предпочитают электронные носители вместо материальных бумажных в тесных книжных шкафах и стеллажах. Очевидно, время диктует безальтернативные перемены! Вместе с тем большие домашние библиотеки еще по-прежнему живы в цивилизованном мире, являясь бесценным вековым наследством и истинным семейным богатством; не исчезли безвозвратно прекрасные традиции листать страницы, погружаясь в волшебный мир книг... Не прекратят своего существования крупнейшие национальные библиотеки, фундаментальные документо- и книгохранилища, государственные архивы. Именно поэтому уязвимость в плане сенсибилизации к библиотечной пыли сегодня сохраняется у людей разного возраста и профессий. Свидетельство тому — сохранение в течение двух десятилетий монотонно высокого уровня гиперчувствительности к данному аллергенному комплексу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, результаты долговременного, 30-летнего наблюдения за детьми с аллергопатологией, проживающими в крупном мегаполисе — городе Москве, наглядно подтверждают современные тенденции прогрессивного роста сенсибилизации к бытовой и библиотечной пыли, клещам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* [1, 10]. Эта большая когорта пациентов — как с генетической предрасположенностью, так и с уже реализованными аллергическими болезнями в детском возрасте — имеет нежелательные изменения иммунитета, поскольку становление иммунной защиты сопровождается высокой восприимчивостью к повреждающим стимулам потенциальных модификаторов, приводящих к сбою ее функциональной активности.

Нельзя отрицать, что текущее состояние здоровья пациентов реально отражает постоянное совокупное воздействие на быстро растущий детский организм и формирующуюся иммунную систему внешних агрессивных природных и антропогенных факторов большого перенаселенного города со сложной инфраструктурой, промышленностью, транспортом. Стоит напомнить, что стартующие в раннем детстве заболевания атопического марша (пищевая аллергия, экзема, ринит, астма) являются болезнями с наследственной предрасположенностью, которая реализуется именно под детерминирующим влиянием факторов окружающей внешней среды [21]. Учитывая наблюдательный характер нашего аналитического исследования с невмешательством в естественный уклад жизни семьи и ребенка (рекомендации по гипоаллергенному быту в виде совета предлагались при доказанной роли аллергизирующих факторов риска), выводы о глобальной роли экологических факторов большого города (внешних и внутрижилищных) являются косвенными. В то же время ретроспективность исследования и ограниченность когорты детей-аллергиков не позволяют экстраполировать гипотезу на всю популяцию детского населения. Однако заметим, что финальные статистические дан-

ные о состоянии клещевой сенсибилизации в нашем исследовании являются частным фрагментом фактического итога научно обоснованной, осознанной борьбы с домашней пылью после внедрения в систему здравоохранения требований по организации гипоаллергенного быта. В данном ракурсе представленные результаты анализа гиперчувствительности к аллергенам домашней пыли выглядят весьма скромными в сравнении с многообещающими, не оправдавшими ожиданий мерами. Научные обзоры последних лет свидетельствуют о признании низкоэффективными усилий по снижению концентрации клещей в окружающей среде. Отношение экспозиции аллергена к уровню клещевой сенсибилизации («доза — эффект») наглядно демонстрирует феномен отсутствия линейной зависимости между данными показателями: корреляционная кривая имеет колоколообразную форму, когда риски сенсибилизации резко возрастают при контакте с очень низкими концентрациями аллергенов и ослабевают при экспозиции высоких доз [21]. Между тем очевидно, что устойчивая иммунологическая толерантность к специфическим чужеродным антигенам, в частности к аллергенам клещей домашней пыли, не может формироваться в «стерильном» жизненном пространстве без нагрузки данным экзоантигеном. В то же время протективный эффект экстремальной экспозиции, по всей видимости, обязан индукции Т1-иммунного контрответа за счет одновременного содержания в пылевом миксе неаллергенных иммуномодификаторов — бактериальных эндотоксинов и грибковых бета-глюканов [13]. Впрочем, несмотря на недостижимость абсолютной элиминации бытовых аллергенов, все же постоянные профилактические меры по сокращению популяции клещей в жилище целесообразны [22]. Одновременно с этим весьма оптимистичен поиск разнообразных инновационных, уникальных средств «антириггерной» защиты, например с прицельной мишенью расщепления иммуногенных белков в теле самих клещей (акарициды-«денатураторы») [23].

Результаты последовательного анализа бытовой гиперчувствительности в разные годы наблюдения за когортой детей с аллергопатологией дают возможность прогнозировать будущие тенденции сенсибилизации, в частности судить о прогрессивном росте ее распространенности, базовом разнообразии, спектре и пропорциях видового распределения [3]. Впрочем, несмотря на то, что мы не смогли выделить по архивным материалам группу детей с латентной клещевой гиперчувствительностью, не имеющих клинически-ассоциированной симптоматики и верифицированных аллергологических диагнозов на момент обследования, все же с практической точки зрения эти пациенты требуют пристального динамического наблюдения с прогностической целью, поскольку составляют, по данным разных авторов, 31–80% здоровой популяции [24, 25]. В этой связи привлекает внимание альтернативная контрконцепция, рассматривающая пылевых клещей не как причину аллергического воспаления, а как маркеров или даже как «невинных свидетелей» иммунного ответа [21]. В исследовании нами не рассматривались вопросы возрастных параметров сенсибилизации, моно- и полисенсибилизации с ее индивидуальным спектром, влияние сопутствующих заболеваний и иные частные корреляции. Вместе с тем оценка достаточно большого объема и длительность наблюдения позволяют обнаружить закономерности, минимизировать ошибки и уложить основную идею изыскания и главную концепцию прогрессивной сенсибилизации в «формальные границы» исследования, а также скорректировать полезные



практические выводы. Статистический анализ убеждает в очевидных причинах выявленных тенденций роста клещевой гиперчувствительности и глобальных последствиях влияния на здоровье при сохранении тренда. В частности, прогностический потенциал исследуемых явлений мотивирует на необходимость ежегодного мониторинга бытовой сенсибилизации как пациентов с верифицированными аллергическими диагнозами, так и детей из группы риска по развитию аллергопатологии.

Главная ценность результатов исследования — это аргументированные «подсказки» к алгоритму дальнейшего наблюдения за детьми данной когорты. Важно помнить, что при аллерготестировании всегда целесообразна постановка проб одновременно с аллергенами домашней пыли и клещевыми аллергенами, учитывая сложный процесс образования бытовой пыли. Кстати, изолированная клещевая моноенсибилизация регистрируется у аллергиков крайне редко — в 1,3% случаев [21]. В то же время при трактовке результатов не следует забывать, что связи между уровнем сенсибилизации и нозологической формой — аллергическим ринитом, или риноконъюнктивитом, или бронхиальной астмой — нет. Помимо сказанного, для верификации полного индивидуального сенсибилизирующего спектра у пациентов с клещевой сенсибилизацией необходимо включать в диагностическую панель поиск специфических антител ко всем пылеобразующим бытовым компонентам, автономно продуцирующим аллергены домашней пыли — эпидермальным, грибковым, инсектным [26]. В конечном итоге анализ полученных данных может указывать на суммарную бытовую полиенсибилизацию или изолированную гиперчувствительность к аллергенам пылевых клещей, что, несомненно, послужит критерием выбора препаратов для проведения АСИТ. Сегодня имеются обоснованные доказательства целесообразности и высокой эффективности специфической терапии причинными аллергенами при невозможности их элиминации из среды обитания. Именно поэтому при специфической сенсибилизации к вездесущим клещам домашней пыли аллерген-специфическая иммунотерапия способная модифицировать иммунопатологический ответ конкурентной блокадой связывающими IgG-антителами и кардинально повлиять на прогноз здоровья<sup>2</sup> [27, 28].

### Литература

1. Sánchez-Borges M., Fernandez-Caldas E., Thomas W.R. et al. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):14. DOI: 10.1186/s40413-017-0145-4.
2. Acevedo N., Zakzuk J., Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(4):450-469. DOI: 10.4168/aa.2019.11.4.450.
3. Fernández-Caldas E., Puerta L., Caraballo L. Mites and allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:234-242. DOI: 10.1159/000358860.
4. Colloff M.J. Methods in house dust mite ecology and biology. In: *Dust Mites.* Springer, Dordrecht. 2009. DOI: 10.1007/978-90-481-2224-0.26.
5. Yubao C. When mites attack: domestic mites are not just allergens. *Parasit Vectors.* 2014;7:411. DOI: 10.1186/1756-3305-7-411.
6. Вайцекускайте Р.Л. Клещевой компонент при atopической бронхиальной астме. В кн.: тезисы докл. VI конф. Каунас. 1986:83-84.
7. Пухлик Б.М., Бобело Б.М., Дзюбенко С.П. Клещи домашней пыли — наиболее важные аллергены из окружения человека. *Клиническая иммунология, аллергология, инфектология.* 2018;3(108):22-26.

8. Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301-309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
9. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М. и др. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал.* 2014;2:25-30.
10. Суворенко Т.Н. Сенсибилизация к клещам домашней пыли и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините: дисс. ... д-ра мед. наук. Владивосток; 2005.
11. Cunningham M.J. Controlling dust mites psychrometrically — a review for building scientists and engineers. *Indoor Air.* 2004;6(4):249-258. DOI: 10.1111/j.1600-0668.1996.00004.x.
12. Sander I., Zahradnik E., Kraus G. et al. Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: a new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS One.* 2012;7(12):e52981. DOI: 10.1371/journal.pone.0052981.
13. Rintala H., Pitkäranta M., Täubel M. Microbial communities associated with house dust. *Adv Appl Microbiol.* 2012;78:75-120. DOI: 10.1016/B978-0-12-394805-2.00004-X.
14. Cuthbert O.D., Brostoff J., Wraith D.G., Brighton W.D. 'Barn allergy': asthma and rhinitis due to storage mites. *Clin Allergy.* 1979;9(3):229-236. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1979.tb01547.x.
15. Apter A., Bracker A., Hodgson M. et al. Epidemiology of sick building syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(2):277-288. DOI: 10.1053/ai.1994.v94.a56006.
16. Paufler P., Gebel T., Dunkelberg H. Quantification of house dust mite allergens in ambient air. *Rev Environ Health.* 2001;16:65-80. DOI: 10.1515/revh.2001.16.1.65.
17. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. *Аллергология и иммунология: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
18. Thomas W.R. IgE and T-cell responses to house dust mite allergen components. *Mol Immunol.* 2018;100:120-125. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.016.
19. Platts-Mills T.A. The allergy epidemics: 1870-2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):3-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
20. Аронов Н. Как лечат книги? Журнал «Огонек». 2016;25:30. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.kommersant.ru/doc/3017911> (дата обращения: 15.01.2023).
21. Von Hertzen L., Haahtela N. Con: house dust mites in atopic diseases accused for 45 years but not guilty? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):113-119; discussion 119-120. DOI: 10.1164/rccm.200807-1001CO.
22. Zuiani C., Custovic A. Update on house dust mite allergen avoidance measures for asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):50. DOI: 10.1007/s11882-020-00948-y.
23. Бесараб С. Пыль, пылевые клещи и их аллергены. Профилактика и защита. 2021. (Электронный ресурс.) URL: <https://habr.com/ru/post/580034/> (дата обращения: 15.01.2023).
24. Panzner P., Vachová M., Vlas T. et al. Cross-sectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:19. DOI: 10.1186/s13601-018-0207-x.
25. Бала А.М., Клещенко А.Б., Чурсинова Ю.В. Современные возможности лабораторной аллергодиагностики. *РМЖ.* 2019;1(II):56-61.
26. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л. и др. Сенсибилизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021;2(65):11-18. DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-11-18.
27. Thomas W.R. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1469-78. DOI: 10.4161/hv.20812.
28. Гушчин И.С., Курбачева О.М. *Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия.* М.: Фармарус Принт Медиа; 2010.

### References

1. Sánchez-Borges M., Fernandez-Caldas E., Thomas W.R. et al. International consensus (ICON) on: Clinical consequences of mite hypersensitivity, a global problem. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):14. DOI: 10.1186/s40413-017-0145-4.

<sup>2</sup> Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2013 (Электронный ресурс.) URL: <https://raaci.ru/dat/pdf/7asit.pdf> (дата обращения: 15.01.2023).

2. Acevedo N., Zakzuk J., Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(4):450–469. DOI: 10.4168/aa.2019.11.4.450.
3. Fernández-Caldas E., Puerta L., Caraballo L. Mites and allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2014;100:234–242. DOI: 10.1159/000358860.
4. Colloff M.J. Methods in house dust mite ecology and biology. In: *Dust Mites.* Springer, Dordrecht. 2009. DOI: 10.1007/978-90-481-2224-0.26.
5. Yubao C. When mites attack: domestic mites are not just allergens. *Parasit Vectors.* 2014;7:411. DOI: 10.1186/1756-3305-7-411.
6. Vaycekauskaitė R.L. Tick-borne component in atopic bronchial asthma. In: *abstracts of the VI conference.* Kaunas. 1986:83–84 (in Russ.).
7. Puhlik B.M., Bobelo B.M., Dzyubenko S.P. House dust mites are the most important allergens in the human environment. *Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya.* 2018;3(108):22–26 (in Russ.).
8. Bousquet P.J., Chinn S., Janson C. et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy.* 2007;62(3):301–309. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
9. Ilyina N.I.I., Luss L.V.I., Kurbacheva O.M. et al. The influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases in the case of the Moscow region. *Russian Journal of Allergy.* 2014;2:25–30 (in Russ.).
10. Surovenko T.N. Sensitization to house dust mites and its role in the development of allergic inflammation of the respiratory tract in bronchial asthma and allergic rhinitis: thesis. Vladivostok; 2005 (in Russ.).
11. Cunningham M.J. Controlling dust mites psychrometrically — a review for building scientists and engineers. *Indoor Air.* 2004;6(4):249–258. DOI: 10.1111/j.1600-0668.1996.00004.x.
12. Sander I., Zahradnik E., Kraus G. et al. Domestic mite antigens in floor and airborne dust at workplaces in comparison to living areas: a new immunoassay to assess personal airborne allergen exposure. *PLoS One.* 2012;7(12):e52981. DOI: 10.1371/journal.pone.0052981.
13. Rintala H., Pitkäranta M., Täubel M. Microbial communities associated with house dust. *Adv Appl Microbiol.* 2012;78:75–120. DOI: 10.1016/B978-0-12-394805-2.00004-X.
14. Cuthbert O.D., Brostoff J., Wraith D.G., Brighton W.D. 'Barn allergy': asthma and rhinitis due to storage mites. *Clin Allergy.* 1979;9(3):229–236. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1979.tb01547.x.
15. Apter A., Bracker A., Hodgson M. et al. Epidemiology of sick building syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(2):277–288. DOI: 10.1053/ai.1994.v94.a56006.
16. Paufler P., Gebel T., Dunkelberg H. Quantification of house dust mite allergens in ambient air. *Rev Environ Health.* 2001;16:65–80. DOI: 10.1515/revh.2001.16.1.65.
17. Haitov R.M., Ilyina N.I. *Allergology and Immunology: National Guide.* M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
18. Thomas W.R. IgE and T-cell responses to house dust mite allergen components. *Mol Immunol.* 2018;100:120–125. DOI: 10.1016/j.molimm.2018.03.016.
19. Platts-Mills T.A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
20. Aronov N. How are books treated? *Zhurnal "Ogonyok".* 2016;25:30. (Electronic resource.) URL: <https://www.kommersant.ru/doc/3017911> (access date: 15.01.2023) (in Russ.).
21. Von Hertzen L., Haahtela N. Con: house dust mites in atopic diseases accused for 45 years but not guilty? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):113–119; discussion 119–120. DOI: 10.1164/rccm.200807-1001CO.
22. Zuiiani C., Custovic A. Update on house dust mite allergen avoidance measures for asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):50. DOI: 10.1007/s11882-020-00948-y.
23. Besarab S. Dust, dust mites and their allergens. Prevention and protection. 2021. (Electronic resource.) URL: <https://habr.com/ru/post/580034/> (access date: 15.01.2023) (in Russ.).
24. Panzner P., Vachová M., Vlas T. et al. Cross-sectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:19. DOI: 10.1186/s13601-018-0207-x.
25. Bala A.M., Kleschenko A.B., Chursinova Yu.V. Current possibilities of an allergy laboratory diagnosis. *RMJ.* 2019;1(II):56–61 (in Russ.).
26. Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L. Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2021;2(65):11–18 (in Russ.). DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-11-18.
27. Thomas W.R. House dust allergy and immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2012;8(10):1469–1478. DOI: 10.4161/hv.20812.
28. Gushchin I.S., Kurbacheva O.M. Allergy and allergen-specific immunotherapy. M.: Farmarus Print Media; 2010 (in Russ.).

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Барденикова Светлана Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.

**Рычкова Татьяна Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

**Куликова Елена Вильевна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

**Довгун Оксана Борисовна** — к.м.н., доцент, заведующая отделением пульмонологии ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0001-6306-1546.

**Беляева Татьяна Юрьевна** — заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.

**Контактная информация:** Барденикова Светлана Ивановна, e-mail: [s\\_bard@bk.ru](mailto:s_bard@bk.ru).

**Конфликт интересов отсутствует.**

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 03.08.2022.**

**Принята в печать 26.08.2022.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Svetlana I. Bardenikova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.

**Tatyana I. Rychkova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

**Elena V. Kulikova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation.

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

**Tatyana Yu. Belyaeva** — Deputy Chief Physician for Medical Affairs, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

**Contact information:** Svetlana I. Bardenikova, e-mail: [s\\_bard@bk.ru](mailto:s_bard@bk.ru).

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 11.07.2022.**

**Revised 03.08.2022.**

**Accepted 26.08.2022.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-96-102

# Особенности развития обострений тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с различными фенотипами заболевания

Н.Ю. Кравченко<sup>1,2</sup>, Т.Н. Молостова<sup>1</sup>, А.С. Белевский<sup>3</sup>, Н.Н. Макарянц<sup>4</sup>,  
И.В. Кунеевская<sup>5</sup>, З.Н. Гайчиева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Россия

<sup>5</sup>ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение особенностей развития обострений тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) различных фенотипов по данным анализа Регистра пациентов с ТБА Российского респираторного общества.

**Материал и методы:** в ретроспективном исследовании были изучены факторы риска обострений, клиничко-функциональные и лабораторные показатели в период обострения заболевания у 2060 пациентов с различными фенотипами ТБА: аллергическим, неаллергическим, ассоциированным с ожирением, с фиксированной бронхиальной обструкцией. Изучению подлежали данные анкетирования и опросников пациентов, медицинская документация (осмотры пациентов, анамнез, результаты лабораторных и функциональных тестов).

**Результаты исследования:** наиболее многочисленную группу составили пациенты с неаллергическим фенотипом, на обострения ТБА у них влияли неадекватная базисная терапия и такие факторы агрессии, как курение и профессиональная вредность. Пациенты с неаллергической ТБА — на втором месте по количеству частых обострений (более трех в год) и на первом месте по числу пациентов, которым проводилась неадекватная базисная терапия. Наибольшую частоту обострений имели пациенты с аллергическим фенотипом заболевания. Эта группа была самой малочисленной. Основными причинами обострений у них были сенсibilизация и отсутствие контроля заболевания. В этой группе было наименьшее количество курильщиков и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Наибольший риск развития фатальных обострений имели пациенты с ожирением, что объясняется очень высоким индексом коморбидности. Пациенты с фенотипом ТБА с ожирением самые возрастные, имеют самый поздний дебют заболевания и достаточно длительный стаж курения. У половины пациентов этой группы было более трех обострений в год, и особенностью обострений было нарастание одышки. У пациентов с фенотипом ТБА с фиксированной обструкцией были наиболее низкие показатели обструкции и ее обратимости и наиболее частая потребность в «скоропомощных» ингаляторах, на частоту обострений оказывали влияние курение и предшествующие респираторные инфекции верхних дыхательных путей.

**Заключение:** знание факторов риска обострения заболевания и характерных особенностей течения обострения, присущих определенному фенотипу ТБА, позволяет сформировать персонализированный план ведения пациентов с ТБА, что будет способствовать совершенствованию лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тяжелая бронхиальная астма, обострения бронхиальной астмы, факторы риска обострений, фенотипы астмы, аллергический фенотип, неаллергический фенотип, фенотип, ассоциированный с ожирением, фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кравченко Н.Ю., Молостова Т.Н., Белевский А.С. и др. Особенности развития обострений тяжелой бронхиальной астмы у пациентов с различными фенотипами заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):96–102. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-96-102.

## Specific characteristics of exacerbation development in patients with different phenotypes of severe asthma

N.Yu. Kravchenko<sup>1,2</sup>, T.N. Molostova<sup>1</sup>, A.S. Belevsky<sup>3</sup>, N.N. Makaryants<sup>4</sup>,  
I.V. Kuneevskaya<sup>5</sup>, Z.N. Gaychieva<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Public Health Organization and Medical Management, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess specific characteristics of exacerbation development in patients with different phenotypes of severe asthma (SA) based on the analysis of the Russian Severe Asthma Registry of the Russian Respiratory Society.



**Patients and Methods:** this retrospective study assessed the risk factors of asthma exacerbations, clinical signs, functional and laboratory test indicators recorded during disease exacerbations in 2060 patients with various SA phenotypes: allergic, non-allergic, associated with obesity, and asthma with fixed bronchial obstruction. The authors reviewed data of patient surveys and questionnaires, as well as medical documentation (patient physical examination, clinical history, results of laboratory and functional tests).

**Results:** the largest group consisted of patients with non-allergic asthma phenotype. Their SA attacks were associated with inadequate background therapy and such aggressive factors as smoking and occupational hazards. Patients with non-allergic SA held the second position as regards the number of frequent exacerbation (more than three per year) and ranked first in terms of the number of patients receiving inadequate background therapy. The highest rate of exacerbations was observed in patients with allergic phenotype of the disease. This group included the fewest number of patients. Sensitization and failure to control SA were the major causes of disease exacerbations in these patients. The number of smokers and patients with comorbidities were the lowest in this group. The biggest risk of fatal exacerbations was reported in obese patients which is attributed to a very high comorbidity index. Patients with "obese" SA were the oldest ones. The disease onset occurred in these persons later than in other groups, and they had a long history of smoking. Half of patients in this group had more than three exacerbations yearly, and the increasing dyspnea was a specific characteristic of exacerbations. Patients suffering from SA with fixed obstruction phenotype had the lowest indicators of obstruction and its reversibility. Besides, they most frequently needed "emergency" inhalers. Smoking and previous upper respiratory tract infections were associated with exacerbation rate.

**Conclusion:** the awareness of the disease exacerbation risk factors and specific characteristics of its clinical course related to a certain SA phenotype will help to develop an individualized management plan for such patients and thus to improve their treatment.

**KEYWORDS:** severe asthma, asthma exacerbations, risk factors of exacerbations, asthma phenotypes, allergic phenotype, non-allergic phenotype, phenotype associated with obesity, phenotype with fixed bronchial obstruction.

**FOR CITATION:** Kravchenko N.Yu., Molostova T.N., Belevsky A.S. et al. Specific characteristics of exacerbation development in patients with different phenotypes of severe asthma. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):96–102 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-96-102.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием как в мире, так и в России. Распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [1]. В России заболеваемость БА среди взрослых составляет 6,9%<sup>1</sup>.

Для БА характерно наличие множества фенотипов. Выделение фенотипов БА не только позволяет объяснить течение заболевания у отдельных больных, но и помогает в выборе наиболее рациональной терапии [2]. Трудные для терапии фенотипы БА (тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией) выявляют у 20–30% пациентов<sup>1</sup>.

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) является разновидностью БА, трудной для лечения, поскольку не поддается контролю, несмотря на назначение высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в комбинации с длительно действующим  $\beta_2$ -агонистом или с поддерживающими курсами системных глюкокортикостероидов, либо ухудшается при снижении высоких доз ИГКС [3–5]. Около 3,7% пациентов с БА страдают тяжелой формой этого заболевания [5, 6]. У пациентов с ТБА наблюдается высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью [7, 8]. В структуре всех обращений за неотложной помощью обострения БА составляют до 12% [9]. При этом треть пациентов госпитализируются в специализированные отделения, а 4–7% — в отделения реанимации и интенсивной терапии [10, 11]. Наиболее тяжелая категория пациентов с обострением БА составляет 5%, им требуется проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Именно среди них отмечается высокая летальность — до 7% [12]. В связи с этим практический интерес представляет анализ причин, приводящих к развитию обострения ТБА при каждом конкретном фенотипе, и изучение проявлений обострений заболевания у пациентов с наиболее часто

встречающимися фенотипами: аллергическим, неаллергическим, ассоциированным с ожирением, с фиксированной обструкцией.

**Цель работы:** изучение особенностей развития обострений ТБА различных фенотипов по данным анализа Регистра пациентов с ТБА Российского респираторного общества.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено закрытое ретроспективное когортное поперечное исследование, в котором изучались клинико-функциональные и лабораторные показатели 2060 пациентов с ТБА, включенных в Регистр пациентов с ТБА Российского респираторного общества, при развитии обострения с учетом различных фенотипов заболевания: аллергического, неаллергического, ассоциированного с ожирением, с фиксированной бронхиальной обструкцией.

Изучались результаты ранее проведенного анкетирования пациентов с целью выявления симптомов бронхообструкции, уточнения стажа курения, воздействия профессиональных факторов, коморбидных заболеваний, проводимой медикаментозной терапии, контроля правильного использования индивидуальных ингаляционных устройств, частоты использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА), частоты и тяжести обострений БА, требующих или не требующих госпитализации.

Проводилось изучение медицинских карт пациентов с результатами осмотра: жалобы, сбор анамнеза, оценка степени тяжести состояния, пульсоксиметрия, аускультация легких, определение фенотипа заболевания.

Всем пациентам выполнялись инструментальные (функция внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационным тестом и определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пульсоксиметрия, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ) с измерением систолического давления в легочной артерии (СДЛА)) и лабораторные ис-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2) (дата обращения: 25.02.2023).

следования (клинический анализ крови с обязательным подсчетом эозинофилов; биохимический анализ крови с определением С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, протромбина, билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ); общий анализ мокроты; уровень общего IgE). Одышку оценивали по валидированной шкале mMRC. Важным элементом исследования была оценка техники ингаляционной терапии и удовлетворенности пациента средством доставки.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 4 группы в зависимости от преобладания того или иного фенотипа заболевания. В каждой из этих групп оценивали частоту обострений БА в год.

Данные представлены в виде n (%) и среднего и диапазона (min-max).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов с ТБА составил 63 (54–70) года, женщин было 1361 (66,1%), мужчин — 699 (33,9%). Длительность заболевания в среднем составила 21,5 (11–29) мес. Впервые диагноз ТБА был установлен 86 (4,2%) пациентам, остальные пациенты уже получали базисную терапию в соответствии с 4-й или 5-й ступенью согласно клиническим рекомендациям. Распределение пациентов в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола представлено на рисунке 1.

Отмечено преобладание женщин с ТБА среди пациентов как с ранним, так и с поздним дебютом. Для пациентов, страдающих ТБА, характерно позднее начало заболевания.

Распределение пациентов по фенотипам представлено на рисунке 2.

Распределение пациентов с различными фенотипами ТБА по частоте обострений представлено на рисунке 3.

### ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЙ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ТБА

Как показано на рисунке 2, аллергический фенотип ТБА встречается реже остальных. Средний возраст пациентов в этой группе был самым низким, число курильщиков и пациентов с сопутствующими заболеваниями — наименьшим. Здесь же определялся самый низкий индекс курения среди всех фенотипов ТБА.

Основными причинами обострений были сенсibilизация и отсутствие контроля, хотя пациенты в большинстве случаев получали необходимый объем базисной ингаляционной терапии. Несмотря на редкие случаи неадекватной базисной терапии среди пациентов с аллергической ТБА по сравнению с другими фенотипами, отсутствие контроля в этой группе было у наибольшего количества пациентов. Однако при этом отмечалось наименьшее число больных с выраженной обструкцией и нуждающихся в частом использовании КДБА. У трети пациентов имела место профессиональная вредность. Среди пациентов с аллергической ТБА реже, чем при других фенотипах заболевания, мы фиксировали ошибки в использовании индивидуальных ингаляционных устройств.

Основные показатели клинических проявлений аллергической ТБА представлены в таблице 1.

Исследование лабораторных данных (табл. 2) в период воспаления показало наибольшую частоту увеличения количества эозинофилов у пациентов с аллергическим

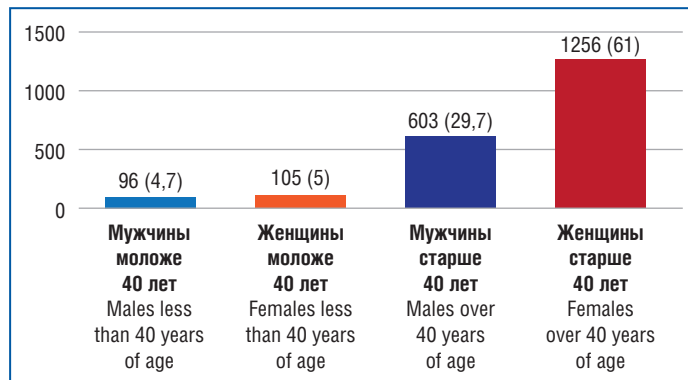


Рис. 1. Распределение пациентов с ТБА в зависимости от возраста дебюта заболевания и пола, n (%)

Fig. 1. Distribution of patients with SA by age of disease onset and gender, n (%)

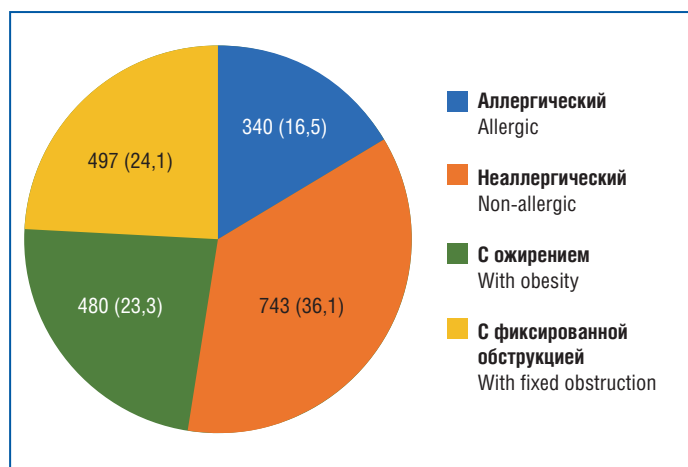


Рис. 2. Распределение пациентов по фенотипам ТБА, n (%)

Fig. 2. Distribution of patients by SA phenotype, n (%)

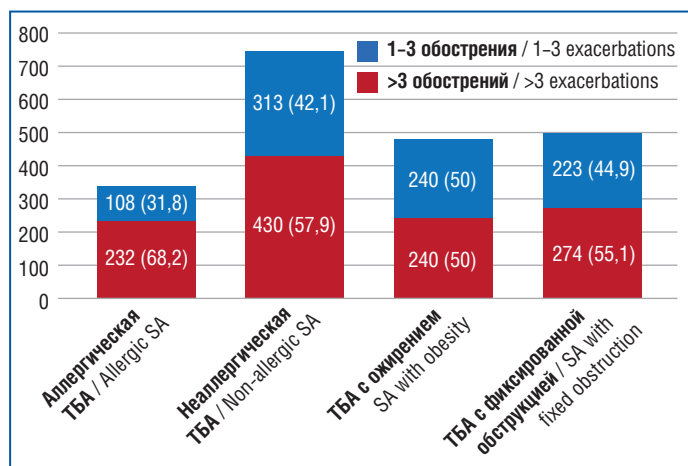


Рис. 3. Распределение пациентов по частоте обострений в зависимости от фенотипа ТБА

Fig. 3. Distribution of patients by exacerbation frequency depending on SA phenotype

фенотипом ТБА, при этом уровни лейкоцитов, фибриногена и СРБ в крови сохранялись в пределах референсных значений.

Функциональные показатели пациентов с аллергическим фенотипом ТБА представлены в таблице 2. Снижение показателей ФВД и обструкция в данной группе

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с различными фенотипами ТБА

Table 1. Clinical characteristics of patients with different SA phenotypes

Параметр Parameter	Фенотип ТБА / SA phenotype			
	аллергический allergic	неаллергический non-allergic	с ожирением with obesity	с фиксированной обструкцией with fixed obstruction
Возраст, годы / Age, years	52,1 (42,2–64,3)	63,08 (57,7–70,86)	64,2 (56,3–71,2)	62,6 (55,5–70,75)
Стаж болезни, мес. / Disease duration, months	20,2 (12,1–30,2)	19,9 (9,2–27,1)	20 (10,2–27,5)	15 (10–27)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	25,02 (22,62–27,51)	25,02 (22,62–27,51)	35,1 (31,6–37,2)	23,01 (20,99–24,17)
Профессиональная вредность / Occupational hazard, n (%)	121 (35,6)	275 (37)	0	176 (35,4)
Сенсибилизация / Sensitization, n (%)	302 (88,8)	0	0	0
Курит / Smoker, n (%)	76 (22,4)	297 (40)	146 (30,4)	190 (38,2)
Индекс курения (пачка/лет) / Smoking index (pack/years)	17,25 (7,5–30,75)	27,3 (11,375–40)	29,9 (15–38,2)	30 (17,43–43)
Одышка по шкале mMRC, баллы Dyspnea by mMRC scale, scores	3,47 (2,5–4,6)	3,35 (2,2–4,1)	3,6 (3,3–4,9)	3,26 (2,3–4,7)
Кашель / Cough, n (%)	324 (95,3)	640 (86,1)	428 (89,2)	446 (89,7)
Увеличение количества мокроты Increase in sputum amount, n (%)	125 (36,8)	331 (44,5)	142 (29,6)	370 (74,42)
Слизистая мокрота / Mucous sputum, n (%)	201 (59,1)	602 (81)	108 (22,5)	131 (26,4)
Гнойная мокрота / Purulent sputum, n (%)	27 (7,9)	142 (19,1)	123 (25,6)	312 (62,79)
Количество пациентов с сопутствующими заболеваниями / Number of patients with comorbidities, n (%)	173 (50,9)	456 (61,4)	387 (80,6)	335 (67,4)
Обострения $\geq 4$ раз в год / Exacerbations $\geq 4$ per year, n (%)	232 (68,2)	430 (57,9)	240 (50)	274 (55,1)
Средняя частота обострений Mean frequency of exacerbations	4,7 (2,8–8,3)	4,6 (2,6–8,1)	4,01 (3,2–5,8)	4,4 (2,3–6,5)
Длительность обострения, сут / Exacerbation duration, days	20,5 (15,7–26,31)	24,1 (17,07–27,4)	28,6 (26,4–33,1)	32,4 (29,53–36,41)
Госпитализированные пациенты Hospitalized patients, n (%)	207 (60,9)	392 (52,8)	247 (51,5)	260 (52,3)
Частота госпитализаций / Hospitalization rate	0,96 (0,2–1,5)	0,9 (0,1–1,2)	0,87 (0,1–1,8)	0,92 (0–2)
Длительность госпитализации, сут Hospitalization duration, days	16,1 (14,2–18, 4)	17,3 (13,4–18, 7)	17,4 (13,5–19,2)	18,03 (12,7–21,34)
Фатальные обострения / Fatal exacerbations, n (%)	30 (8,8)	81 (10,9)	65 (13,5)	55 (11,1)
Частота проведения ИВЛ / Ventilator support rate	0,09 (0,02–1,1)	0,15 (0,03–0,5)	0,17 (0,08–0,2)	0,13 (0–1)
Отсутствие контроля / Failure of control, n (%)	307 (90,3)	638 (85,9)	413 (86)	424 (85,3)
Частое использование КДБА / Frequent SABA use, n (%)	110 (32,4)	332 (44,7)	196 (40,8)	212 (42,7)
Неадекватная базисная терапия Inadequate background therapy, n (%)	76 (22,4)	207 (27,9)	121 (25,2)	125 (25,2)

наименее выражены, обратимость обструкции наиболее высокая по сравнению с другими фенотипами. При этом у пациентов с аллергической ТБА наиболее часто отмечались обострения, в том числе тяжелые, требующие госпитализации.

Таким образом, проведенный анализ позволяет заключить, что пациенты с аллергическим фенотипом ТБА, в отличие от пациентов с другими фенотипами, характеризуются меньшим возрастом и наименьшим влиянием курения, коморбидного фона и неадекватной предшествующей базисной терапией. Однако в этой группе чаще отмечались

обострения заболевания, в том числе требующие госпитализации. Ключевую роль в развитии обострения заболевания играл неудовлетворительный контроль симптомов, который был отмечен у 307 (90,3%) больных. При обострении аллергической ТБА функциональные показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, индекс Тиффно были снижены в меньшей степени по сравнению с другими фенотипами ТБА.

### Особенности обострения неаллергической ТБА

Группа с неаллергическим фенотипом ТБА (см. табл. 1) была самой многочисленной. В этой группе было са-



**Таблица 2.** Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с различными фенотипами ТБА**Table 2.** Characteristic laboratory and instrumental findings in patients with different SA phenotypes

Параметр Parameter	Фенотип ТБА / SA phenotype			
	аллергический allergic	неаллергический non-allergic	с ожирением with obesity	с фиксированной обструкцией with fixed obstruction
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ Blood leucocyte count, $\times 10^9/\text{l}$	6,3 (4,7–9,3)	11,3 (6,8–12,5)	11 (8,9–15,1)	9,6 (8,7–10,6)
Эозинофилы крови, кл/мл Blood eosinophils, cell/ml	290 (111,5–548,5)	229 (120,5–414,5)	212 (117,5–415,5)	115,5 (7,75–311,5)
IgE, МЕ/мл / IgE, IU/ml	444 (114,25–540)	340 (51,575–408,25)	155 (77,45–370)	160,5 (59,525–532,75)
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	5,62 (4,23–6,7)	9,3 (6,11–23,8)	15,2 (7,2–24,3)	8,59 (6,12–14,23)
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	31,3 (14,2–57,43)	25,3 (2,4–51,3)	96,5 (24,4–111,3)	59,5 (19,3–86,4)
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,5 (1,2–8,3)	4,3 (1,1–8,1)	5,4 (1–8,3)	5,7 (1–10)
ЛДГ, Е/л / LDH, U/l	185,3 (170,32–201,3)	174,2 (167,2–198,2)	253,2 (212,4–260,3)	241,3 (221,02–261,2)
ФЖЕЛ, л / FVLC, l	2,48 (1,78–3,58)	1,35 (1–1,78)	2,12 (1,58–2,52)	Н/Д / NA
ФЖЕЛ, % / FVLC, %	71,4 (55,65–80,15)	54,1 (40,6–68,7)	69,6 (58,04–82,5)	60,3 (53,02–70,63)
ОФВ <sub>1</sub> <60%, n (%) / FEV <sub>1</sub> <60%, n (%)	140 (41,2)	331 (44,5)	237 (49,4)	0
ОФВ <sub>1</sub> , л / FEV <sub>1</sub> , l	1,56 (1,14–2,06)	2,24 (1,72–2,96)	1,3 (1,01–1,6)	Н/Д / NA
ОФВ <sub>1</sub> , % / FEV <sub>1</sub> , %	56,14 (42,36–68,77)	72,5 (56,8–87,5)	53,2 (44,7–66,8)	48,48 (36,4–57,3)
Прирост ОФВ <sub>1</sub> , % от исходного Increase in FEV <sub>1</sub> , % of the baseline value	5,6 (3,2–16,96)	4,3 (2,1–15,4)	2,7 (0,1–16,7)	2,7 (0,2–5,42)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % от должного FEV <sub>1</sub> /FVLC, % of the reference value	66,2 (56,3–76,02)	62,8 (55,4–74,3)	63,6 (66,8–73,8)	55,2 (46,6–63,2)
СДЛА (по данным ЭхоКГ), мм рт. ст. PASP (according to ECHO-CG), mm Hg	25,4 (22,31–26,42)	26,3 (21,5–27,3)	30,1 (26,7–35,2)	27,31 (23,56–30,22)

Примечание. Н/Д — нет данных.

Note. NA — not available.

мое большое количество курильщиков, хотя индекс курения не самый высокий. Профессиональная вредность (контакт с металлической и строительной пылью, промышленными аэрозолями, электросваркой) регистрировалась у 37% больных. Пациенты с неаллергической ТБА — на втором месте по количеству частых обострений (430 (57,9%) больных имели более трех обострений в год) и на первом — по числу случаев неадекватной базисной терапии (207 (27,9%) больных).

Обострения неаллергической ТБА сопровождалась достаточно выраженной одышкой, в среднем 3,5 балла по шкале mMRC, усилением кашля с выделением мокроты, в основном слизистого характера.

Исследование лабораторных показателей (см. табл. 2) в период обострения выявило повышение уровня лейкоцитов и СРБ крови у большей части пациентов данной группы.

Неаллергический фенотип ТБА характеризовался достаточно низкой ФЖЕЛ, при этом выраженность обструкции и ее обратимость были незначительными (см. табл. 2).

Таким образом, на обострения ТБА у пациентов с неаллергическим фенотипом влияли факторы агрессии (курение, профессиональная вредность), неадекватная базисная ИГКС-терапия, а также частое использование КДБА. Эти пациенты имели достаточно частые обострения, ко-

торые могли носить фатальный характер, притом что обструкция у этой группы больных была выражена незначительно.

### ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЯ ТБА у БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

В группе фенотипа ТБА с ожирением у пациентов был самый высокий средний возраст (см. табл. 1). Треть пациентов были курильщиками, занимали второе место по индексу курения, имели самый высокий ИМТ. Кроме того, в этой группе наблюдался самый высокий уровень коморбидности, чем, скорее всего, и обусловлены самые частые фатальные обострения среди всех больных ТБА. Свыше 80% пациентов имели конкурирующие сопутствующие заболевания. Более трех обострений ТБА в год определено у половины больных с ожирением. Тяжелые обострения, требующие госпитализации, развивались также у половины больных данной группы. Обострения протекали тяжело и, помимо появления заложенности в груди и свистящих хрипов, сопровождалась в основном нарастанием одышки.

Анализ основных лабораторных показателей при фенотипе ТБА с ожирением показал повышение в крови содержания лейкоцитов, уровней СОЭ и СРБ (см. табл. 2). Эозинофилия крови определялась у 300 (62,5%) пациентов.

В данной группе определялись довольно выраженная обструкция, низкий уровень ее обратимости и самое высокое СДЛА среди всех фенотипов.

Таким образом, пациенты с фенотипом ТБА с ожирением самые возрастные, имеют самый поздний дебют заболевания, длительный стаж курения, 196 (40,8%) больных избыточно используют КДБА, что, несомненно, ухудшает контроль над симптомами заболевания. Эти пациенты имеют наибольший риск развития фатальных обострений, что напрямую связано с очень высоким индексом коморбидности.

### ОСОБЕННОСТИ ОБОСТРЕНИЯ ТБА С ФИКСИРОВАННОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ

Клинические характеристики пациентов с ТБА с фиксированной обструкцией представлены в таблице 1. В этой группе было 269 (54,1%) женщин, 190 (38,2%) курильщиков и самый выраженный индекс курения среди всех фенотипов. Профессиональную вредность имели около трети пациентов. Частые обострения ТБА наблюдались у половины больных. Частота тяжелых и фатальных обострений была сопоставимой с показателями в других фенотипах ТБА. Следует особо отметить, что обострениям заболевания у пациентов данной группы в 318 (64%) случаях предшествовала инфекция верхних дыхательных путей.

Обострения ТБА у пациентов данного фенотипа, помимо появления заложенности в груди и свистящих хрипов, сопровождались усилением кашля с отхождением мокроты, в том числе гнойной.

Анализ основных лабораторных показателей демонстрирует повышение уровня ЛДГ и небольшое повышение содержания СРБ (см. табл. 2). Эозинофилия крови определялась в 225 (45,3%) случаях.

Показатели ФВД были низкими. При этом ОФВ<sub>1</sub> и результаты бронходилатационного теста у этих больных были также самые низкие, прирост ОФВ<sub>1</sub> к исходному составил 2,7 (0,2–5,42) %, а индекс Тиффно — 55,2 (46,6–63,2) %.

Таким образом, при анализе пациентов с фенотипом ТБА с фиксированной обструкцией были отмечены наиболее низкие показатели обструкции и ее обратимости, самый низкий показатель ИМТ, наиболее частая потребность в КДБА. Контроль заболевания часто отсутствовал, так же как и у пациентов с ТБА других фенотипов. На частоту обострений оказывали влияние курение (у этой группы самый высокий индекс курения), наличие профессиональной вредности и предшествующие инфекции верхних дыхательных путей. При данном фенотипе реже, чем при других, определялась эозинофилия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сделать выводы о том, что наибольшее количество пациентов, включенных в исследование, имели неаллергический фенотип ТБА, сопоставимое количество пациентов имели фенотип с фиксированной бронхиальной обструкцией и ожирением, и наименьшую долю составили пациенты с аллергическим фенотипом ТБА. Для пациентов, страдающих ТБА, характерно позднее начало заболевания, среди больных преобладают женщины.

У пациентов с различными фенотипами ТБА обострения имеют свои характерные особенности. Так, наибо-

лее частые обострения (более трех в год) были в группе с аллергическим фенотипом ТБА, затем, по мере убывания, следуют неаллергический фенотип, с фиксированной обструкцией и ассоциированный с ожирением.

Выявление и определение факторов риска развития обострения для каждого фенотипа ТБА, а также знание и понимание клинических, лабораторных и функциональных особенностей течения обострения, присущих разным фенотипам, помогут формированию персонализированного подхода к ведению пациентов с ТБА.

### Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (access date: 25.02.2023).
2. Ненасьева Н.М., Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. В кн.: Респираторная медицина: руководство в 3 томах. Т. 1. Под ред. Чучалина А.Г. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017:446–483.
3. [Nenasheva N.M., Astafieva N.G. Bronchial asthma: pathogenesis and phenotypes. In: Respiratory medicine: a guide: in 3 volumes. Vol. 1. Chuchalin A.G., ed. 2<sup>nd</sup> ed., revised. M.: Litterra; 2017:446–483 (in Russ.)].
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
5. Israel E., Reddel H.K. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(10):965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
6. Global Initiative for Asthma. Diagnosis and management of difficult-to-treat and severe asthma. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/severeasthma/> (access date: 25.02.2023).
7. Hekking P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
8. Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308–1321. DOI: 10.1183/13993003.00779-2015.
9. Sweeney J., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2012;67(8):754–756. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201869.
10. Weber E.J., Silverman R.A., Callahan M.L. et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med.* 2002;113(5):371–378. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01242-1.
11. Braman S.S., Kaemmerlen J.T. Intensive care of status asthmaticus. A 10-year experience. *JAMA.* 1990;264(3):366–368. PMID: 2362333.
12. Salmeron S., Liard R., Elkharrat D. et al. Asthma severity and adequacy of management in accident and emergency departments in France: a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9282):629–635. DOI: 10.1016/s0140-6736(01)05779-8.
13. Krishnan V., Diette G.B., Rand C.S. et al. Mortality in patients hospitalized for asthma exacerbations in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(6):633–638. DOI: 10.1164/rccm.200601-0070C.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кравченко Наталья Юрьевна** — заведующая организационно-методическим отделом по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; руководитель центра мониторинга и контроля за болезнями органов дыхания ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID iD 0000-0001-5228-7793.

**Молостова Татьяна Николаевна** — к.м.н., ведущий специалист организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; ORCID iD 0009-0005-6917-170X.

**Белевский Андрей Станиславович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6050-724X.

**Макарьянц Наталья Николаевна** — д.м.н., в.н.с., заведующая отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ»; 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; ORCID iD 0000-0002-6390-8759.

**Кунеевская Ирина Валентиновна** — врач-аллерголог отделения аллергологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ»; 105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32.

**Гайчиева Зарема Назаровна** — к.м.н., врач-аллерголог отделения аллергологии ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнёва ДЗМ»; 105077, Россия, г. Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32.

**Контактная информация:** Кравченко Наталья Юрьевна, e-mail: pulmokongress@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 30.01.2023.

**Поступила после рецензирования** 22.02.2023.

**Принята в печать** 22.03.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalia Yu. Kravchenko** — Head of the Organizational and Methodological Department for Allergology, Immunology and Pulmonology, Research Institute of Public Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya str.,

Moscow, 115088, Russian Federation; Head of the Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5228-7793.

**Tatiana N. Molostova** — C. Sc. (Med.), leading specialist of the Organizational and Methodological Department for Allergology, Immunology and Pulmonology, Research Institute of Public Health Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-6917-170X.

**Andrey S. Belevsky** — Dr. S. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology of the Faculty of additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6050-724X.

**Natalia N. Makaryants** — Dr. Sc. (Med.), leading researcher, Head of the Department of Tuberculosis Diagnostics and Extracorporeal Method of Treatment, Central Research Institute of Tuberculosis, 2, Yauzskaya alleya str., Moscow, 107564, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6390-8759.

**Irina V. Kuneevskaya** — C. Sc. (Med.), allergologist of the Allergology Department, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, 32, 11-th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russian Federation.

**Zarema N. Gaychieva** — C. Sc. (Med.), allergologist of the Allergology Department, D.D. Pletnev City Clinical Hospital, 32, 11-th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russian Federation.

**Contact information:** Natalia Yu. Kravchenko, e-mail: pulmokongress@mail.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received** 30.01.2023.

**Revised** 22.02.2023.

**Accepted** 22.03.2023.



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-103-109

## Течение хронического риносинусита с синоназальным полипозом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения

Н.В. Бойко<sup>1</sup>, Э.В. Чурюкина<sup>1,2</sup>, О.Е. Лодочкина<sup>3</sup>, О.П. Уханова<sup>4,5</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия<sup>3</sup>ГАУ РО «ОКДЦ», Ростов-на-Дону, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия<sup>5</sup>КБ № 101 ФФБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове, Лермонтов, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** хронический риносинусит (ХРС) с полипами ассоциирован с эозинофильным воспалением, ключевым медиатором которого служит интерлейкин 5 (IL-5). Нередко ХРС сочетается с астмой.

**Цель исследования:** оценка эффективности реслизумаба в лечении ХРС с синоназальным полипозом у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой.

**Материал и методы:** в исследование включен 21 пациент (средний возраст 41,8±7,02 года). Все пациенты для лечения тяжелой астмы получали реслизумаб внутривенно в дозе 3 мг/кг массы тела 1 раз в 4 нед. ХРС с синоназальным полипозом обнаружен у 19 пациентов, изменения околоносовых пазух по данным компьютерной томографии — у всех пациентов, у двух больных были симптомы хронического неаллергического ринита (NARES). Контроль эффективности лечения осуществляли через 6 мес. от начала лечения. Оценивали динамику назальных симптомов, эндоскопической картины полости носа и околоносовых пазух, общего индекса полипов (TPS), изменений данных компьютерной томографии околоносовых пазух, риноцитогаммы, содержания эозинофильного катионного протеина в крови, эозинофилии. Эффективность контроля астмы оценивали по снижению частоты обострений астмы и потребности в системных кортикостероидах, данным спирометрии и теста оценки контроля астмы.

**Результаты исследования:** наряду с заметным улучшением контроля астмы у 20 пациентов отмечены клинические, эндоскопические, радиологические признаки уменьшения выраженности назальных симптомов. Более значимое улучшение контроля астмы достигнуто у пациентов с ХРС с полипами. В анамнезе таких пациентов на ранних стадиях заболевания отмечены симптомы NARES. Это указывает на то, что NARES, возможно, является предвестником развития эозинофильной, не-IgE-обусловленной астмы и полипов носа.

**Заключение:** лечение реслизумабом пациентов с эозинофильной астмой и сопутствующим ХРС с полипами и NARES приводит не только к улучшению контроля симптомов астмы, но и к значительному регрессу назальных симптомов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический риносинусит с полипами, бронхиальная астма, интерлейкин 5, реслизумаб, неаллергический эозинофильный респираторный синдром.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бойко Н.В., Чурюкина Э.В., Лодочкина О.Е., Уханова О.П. Течение хронического риносинусита с синоназальным полипозом у пациентов с эозинофильной астмой на фоне лечения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(2):103–109. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-103-109.

## The clinical course of chronic rhinosinusitis with sinonasal polyposis in patients with eosinophilic asthma amid the treatment

N.V. Boyko<sup>1</sup>, E.V. Churyukina<sup>1,2</sup>, O.E. Lodochkina<sup>3</sup>, O.P. Ukhanova<sup>4,5</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>2</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation<sup>3</sup>Regional Consultation and Diagnostic Center, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>4</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation<sup>5</sup>Clinical Hospital No. 101 of the North Caucasian Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia in Lermontov, Lermontov, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** chronic rhinosinusitis (CRS) with polyps is associated with eosinophilic inflammation where interleukin-5 (IL-5) is acting as a key mediator. Commonly, CRS co-exists with asthma.

**Aim:** to assess the efficacy of reslizumab for the treatment of CRS with sinonasal polyposis in patients with severe eosinophilic asthma.

**Patients and Methods:** the study included 21 patients. For the management of severe asthma all patients received reslizumab as intravenous infusion at a dose of 3 mg/kg body weight, once every 4 weeks. CRS with sinonasal polyposis was found in 19 patients, pathological changes of the paranasal sinuses revealed by computer tomography (CT) — in all patients, and symptoms of chronic non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES) were present in 2 patients. The efficacy of therapy was evaluated 6 months after the beginning of treatment. Over-time changes in the following indicators were evaluated: nasal symptoms, endoscopic pattern of the nasal cavity and paranasal sinuses, total polyp score (TPS), CT findings in the paranasal sinuses, rhinocytogram, blood eosinophil cationic protein level, and eosinophilia. The effectiveness

of asthma control was assessed by the reduction in asthma exacerbation rate and the requirements for systemic corticosteroids, as well as the spirometry results and the asthma control test.

**Results:** along with a noticeable improvement of asthma control, 20 patients had clinical, endoscopic and radiological signs of the decrease in severity of nasal symptoms. A more significant improvement of asthma control was achieved in patients with CRS and polyps. The medical histories of patients with CRS and polyps demonstrated that at the early stages of the disease they had NARES symptoms. This finding suggests that NARES could be a predictor of eosinophilic non-IgE-mediated asthma and nasal polyps.

**Conclusion:** the use of reslizumab for the treatment patients with eosinophilic asthma and comorbid CRS with polyps and NARES enables not only to improve the control of asthma symptoms but also to achieve the notable regression of nasal symptoms.

**KEYWORDS:** chronic rhinosinusitis with polyps, asthma, interleukin-5, reslizumab, non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome.

**FOR CITATION:** Boyko N.V., Churyukina E.V., Lodochkina O.E., Ukhanova O.P. The clinical course of chronic rhinosinusitis with sinonasal polyposis in patients with eosinophilic asthma amid the treatment. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):103–109 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-2-103-109.

## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких, хронический риносинусит с синоназальным полипозом (CRSwNP) относят к гетерогенной группе заболеваний, объединенных общим патогенезом, в основе которого лежит воспаление 2-го типа (T2-воспаление). При развитии T2-воспаления Т-хелперы (Th) высвобождают провоспалительные вещества — цитокины, в частности интерлейкины (IL): IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [1]. Иммунный ответ второго типа также способствует выработке иммуноглобулина Е (IgE) и увеличению количества либо активации эозинофилов в крови [1]. У пациентов с перечисленными заболеваниями воздействие определенных аллергенов приводит к развитию T2-воспаления и, как следствие, к избыточному слизеобразованию, воспалению дыхательных путей и другим атопическим реакциям [1]. Для подавления воспаления 2-го типа разработаны биологические препараты, а именно меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб, омализумаб и тезелумаб. В последнее время накапливаются данные о применении биологических препаратов моноклональных антител (MAT), блокирующих ключевые цитокины: IL-4 и IL-13, IL-5, рецепторы IL-5 либо IgE.

Как известно, CRSwNP часто сопутствует БА. Так у 7–16% пациентов БА сопровождается CRSwNP [2, 3], а у 48–66% пациентов с CRSwNP диагностируют БА [4, 5]. Вследствие коморбидности у больных CRSwNP чаще отмечают тяжелое течение БА [6, 7], а у пациентов с БА чаще отмечают рецидив полипоза после хирургического лечения [8].

Ключевым цитокином для стимуляции, созревания и выживания эозинофилов является IL-5. У большинства пациентов с CRSwNP повышены тканевая эозинофилия и уровень IL-5, что делает анти-IL-5-терапию потенциально привлекательной для лечения [9]. Реслизумаб представляет собой гуманизированное MAT к IL-5 [10].

Фармакокинетика MAT вследствие большого размера молекулы характеризуется низким распределением во внесосудистом пространстве и длительным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), который зависит от медленного внутриклеточного катаболизма без выделения с мочой [10, 11]. Наиболее часто MAT вводят внутривенно с последующим подкожным (ПК) введением, хотя возможно внутримышечное введение [10]. Перорально MAT не применяют из-за большого размера молекулы и ее деградации в желудочно-кишечном тракте [11]. Скорость и степень всасывания различны как у разных MAT, так и у разных людей

при применении одного и того же MAT [10]. При ПК-введении всасыванию в системный кровоток предшествует конвективный транспорт MAT через интерстициальное пространство в лимфатическую систему [10]. Поток лимфатической жидкости медленнее по сравнению с кровотоком, поэтому всасывание MAT после ПК-введения замедлено, а среднее время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) — 6–8 сут [10]. На параметры фармакокинетики MAT также могут влиять специфические для пациента факторы. Например, дозу большинства MAT рассчитывают, исходя из массы тела, которая служит существенным фактором, влияющим на объем распределения (VD) и/или системный клиренс ( $CL_s$ ), хотя это верно не для каждого MAT [11].

Способ введения MAT влияет на их пиковую концентрацию в сыворотке ( $C_{max}$ ), что, в свою очередь, может влиять на время клинического ответа [12]. ПК-введение позволяет поддерживать более стабильный уровень MAT в сыворотке, несмотря на то, что  $T_{max}$  при ПК-введении больше, чем при внутривенном введении [13]. После внутривенного введения концентрация реслизумаба в сыворотке обычно демонстрирует двухфазное снижение после  $T_{max}$ , а фармакокинетика пропорциональна дозе в диапазоне доз 0,3–3,0 мг/кг<sup>1</sup>.

Чрезвычайно важны вопросы безопасности генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Современные MAT имеют разные способы и схемы введения. Выбор подходящего способа введения определяется эффективностью и безопасностью, а также экономической составляющей, доступностью и предпочтениями пациента, поскольку это обеспечивает оптимальную приверженность лечению.

Иммуногенность — важный компонент фармакологии MAT и фактор, влияющий на безопасность ГИБТ. На развитие иммуногенности влияют многие факторы: доза, способ введения и структура препарата, а также сопутствующее применение других препаратов и основное заболевание [14]. В этом отношении внутривенный способ введения, по мнению ряда исследователей, возможно, более эффективен, поскольку он связан с более низкой иммуногенностью, а также меньшим количеством местных реакций гиперчувствительности [15]. Считают, что по сравнению с внутривенным введением ПК-введение крупных молекул, таких как MAT, увеличивает риск иммуногенности за счет взаимодействия с дендритными клетками (ДК) [14]. ДК присутствуют в большем количестве в коже и подкожных слоях и, следовательно, расположены в идеальном положении

<sup>1</sup> European Medicines Agency. Cinqaero 10 mg/mL concentrate for solution for infusion. 2017. (Электронный ресурс.) URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003912/WC500212250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf) (дата обращения: 20.01.2023).

для захвата лекарственного средства, его переработки и последующей миграции в лимфатические узлы. В лимфатических узлах ДК могут действовать как антигенпрезентирующие клетки для аутологичных Т-клеток, вызывая иммунный ответ [16]. В дополнение к мигрирующим ДК препараты, введенные подкожно, могут подвергаться второму этапу презентации антигена ДК, расположенными в лимфатических узлах [16], вызывая, таким образом, более сильный иммунный ответ, чем при внутривенном введении препарата.

Иммуногенный потенциал всех МАТ для лечения тяжелой БА относительно низок, поскольку эти препараты гуманизированы. Данные клинических исследований препаратов для подкожного введения (омализумаб, бенрализумаб, меполизумаб, дупилумаб) и для внутривенного введения (реслизумаб) указывают на незначительную выработку нейтрализующих антител или ее отсутствие [17].

Биологическая активность реслизумаба была описана в 2006 г. у пациентов с тяжелой персистирующей астмой, получавших высокие дозы ингаляционных или пероральных кортикостероидов. Пациентам вводили внутривенно однократно реслизумаб в дозе 0,3 мг/кг или 1 мг/кг, что приводило через 48 ч к снижению количества периферических эозинофилов по сравнению с исходным уровнем, и этот эффект оказался дозозависимым [18]. Снижение количества эозинофилов в крови при применении реслизумаба в дозе 1 мг/кг оставалось значительным до 30-го дня после введения препарата ( $p=0,05$  при сравнении с плацебо) [18]. У пациентов с недостаточно контролируемой астмой и повышенным уровнем эозинофилов в крови ( $\geq 400$  клеток в 1 мкл) внутривенное введение 3,0 мг/кг реслизумаба каждые 4 нед. способствовало значительному снижению частоты обострений астмы, а также значительному улучшению показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и, соответственно, повышению качества жизни при астме, оцененного на основе опросников AQLQ и ACQ, в двух идентично разработанных исследованиях III фазы [19]. В другом исследовании III фазы оценивали применение реслизумаба в дозах 0,3 мг/кг и 3 мг/кг каждые 4 нед. Применение препарата в обеих дозах привело к значительному улучшению показателей  $ОФВ_1$  и ACQ, а также сокращению использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия [20]. На фоне применения реслизумаба концентрация эозинофилов в крови последовательно снижалась в III фазе исследования [19, 20]. Были проанализированы результаты исследований для выделения групп традиционно трудноизлечимых пациентов, которые могли ответить на лечение реслизумабом. В эти группы включили пациентов с CRSwNP, с тяжестью астмы, соответствующей ступеням 4 и 5 по классификации Global Initiative for Asthma (GINA), пациентов, зависимых от пероральных кортикостероидов, и лиц в возрасте  $\geq 65$  лет [19, 21]. Кроме того, последующий анализ клинических испытаний III фазы показал, что у тех пациентов, у которых наблюдается реакция  $ОФВ_1$  ( $\geq 100\%$ ) и/или улучшение оценки ACQ в первые 16 нед., частота обострений БА снижалась в большей степени [22]. Данные факты можно использовать для прогнозирования раннего ответа на лечение реслизумабом и принятия решения о его применении [23]. В целом основные результаты ключевых клинических исследований реслизумаба указывают

на то, что данное МАТ эффективно для лечения тяжелой формы БА. Кроме того, появляются все более убедительные данные о том, что наличие полипов у больных с эозинофильной БА предполагает положительный клинический эффект при лечении МАТ, действие которых направлено на эозинофильное воспаление [9, 24–27].

**Цель исследования:** оценка эффективности реслизумаба в лечении CRSwNP у пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой (ТЭБА).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи нами выполнено пилотное нерандомизированное наблюдательное исследование. В работе учитывались требования Хельсинкской декларации (2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Информированное согласие было получено от пациентов в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Предварительные итоги исследования, включающие анализ результатов применения реслизумаба у 9 пациентов, подробно изложены в нашей статье, опубликованной в 2021 г. [9]. За прошедшее с момента публикации время в исследование было включено еще 12 пациентов. В связи с этим мы решили представить обобщенные данные, так как их результаты подтверждают наметившиеся ранее тенденции и дают возможность делать более уверенные выводы. Кроме того, данная проблема по-прежнему остается актуальной.

В исследование включен 21 пациент в возрасте от 29 до 59 лет (средний возраст  $41,8 \pm 7,02$  года). Исследование проведено на базе пульмонологических отделений многопрофильных лечебных учреждений: ГАУ РО «ОКДЦ» и ГБУ РО «ОКБ № 2» г. Ростова-на-Дону, а также ГБУЗ СК «СККБ» г. Ставрополя в период с января 2018 г. по ноябрь 2021 г.

Критерии включения, исключения и дизайн исследования подробно изложены в предыдущей статье [9]. У всех пациентов был верифицирован диагноз ТЭБА, определена эозинофилия крови и мокроты, диагностирована патология синоназальной области. Все больные ТЭБА получали стандартное лечение, соответствующее ступеням 4 и 5 согласно классификации GINA 2021 г.<sup>2</sup> Тем не менее контроль симптомов БА на фоне проводимого лечения отсутствовал, либо БА обострялась  $>1$  раза в год. После одобрения экспертной комиссией всем пациентам, включенным в исследование, вводили реслизумаб внутривенно в дозе 3 мг/кг 1 раз в 4 нед. в качестве дополнения к получаемой ранее базисной терапии БА. Следует отметить, что доза реслизумаба зависит от массы тела пациента. Согласно данным литературы в популяционной фармакокинетической модели с реслизумабом более быстрый  $CL_s$  и больший  $VD$  оказались связаны с большей массой тела. Этот факт подтверждает целесообразность подбора дозы препарата в зависимости от массы тела (3 мг/кг) и обеспечивает сопоставимое воздействие во всем диапазоне масс тела<sup>3</sup>. Моделирование дозирования в зависимости от массы тела с использованием данных, собранных из восьми клинических ис-

<sup>2</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA), 2021:1–160. DOI: 10.1183/09031936.00138707.

<sup>3</sup> US Food and Drug Administration. Cinqair® (reslizumab) injection, for intravenous use. 2016. (Электронный ресурс.) URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761033lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf) (дата обращения: 20.01.2023).



следований реслизумаба, показало, что стационарное воздействие реслизумаба после внутривенного введения, включая площадь под кривой зависимости концентрации препарата от времени (AUC),  $C_{max}$  и среднюю концентрацию в сыворотке ( $C_{avg}$ ), оставалось неизменным в широком диапазоне масс тела пациентов [13]. Таким образом, подбор дозы реслизумаба для внутривенного введения, в зависимости от массы тела, представляет собой подход, соответствующий индивидуальным требованиям пациента.

Мы проанализировали данные исследования пациентов до начала лечения и после пяти последовательных введений реслизумаба. Всем пациентам проводили эндоскопическое исследование полости носа с определением общего индекса полипов (TPS), спиральную компьютерную томографию (СКТ) околоносовых пазух, аллергологическое исследование с помощью метода ImmunoCAP, спирометрию, определяли риноцитограмму, содержание эозинофилов в крови и эозинофильного катионного протеина (ECP) в сыворотке крови. TPS оценивали в баллах по стандартной схеме [28]. Состояние околоносовых пазух и остиомаатального комплекса на СКТ оценивали по шкале Lund — Mackay. Помимо объективных показателей, для оценки динамики симптомов использовали опросник SNOT-22 (Sino-nasal Outcome Test-22), включающий оценку основных симптомов патологии носа и околоносовых пазух, психологических симптомов и качества сна, и опросник по контролю симптомов астмы ACT (Asthma Control Test). Эффективность контроля симптомов астмы оценивали по снижению частоты обострений ТЭБА (в том числе обострений, требующих применения системных кортикостероидов), улучшению качества жизни, данным спирометрии и ACT.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как и в первоначальном исследовании, у всех пациентов ( $n=21$ ) были симптомы патологии носа и околоносовых пазух: ринорея ( $n=21$ ), постоянное ( $n=19$ ) либо ситуационно инициируемое ( $n=3$ ) затруднение назального дыхания, синдром постназального затека (drip-синдром) ( $n=17$ ), снижение обоняния ( $n=19$ ), извращение вкуса ( $n=19$ ).

У всех пациентов отмечена поздняя диагностика ЛОР-патологии: продолжительность заболевания до установления диагноза составила от 2 до 19 лет. При этом у 18 пациентов заболевание дебютировало с появления симптомов ринита в виде обильных водянистых выделений из носа и приступов чихания, с последующим присоединением заложенности носа, позже — симптомов БА и полипозных разрастаний. У 19 пациентов во время эндоскопического исследования носа были обнаружены полипы с TPS от 2 до 5 (см. таблицу). На СКТ околоносовых пазух у этой группы пациентов обнаружены признаки воспалительных изменений всех пазух, оцененные по радиологической оценочной шкале воспалительных изменений околоносовых пазух и остиомаатального комплекса при хроническом риносинусите (шкала Lund — Mackay) от 11 до 20 баллов (см. таблицу). У двух пациентов назальные полипы обнаружены не были, но отмечен отек слизистой оболочки полости носа и утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух по данным СКТ. Эти пациенты в течение длительного времени наблюдались в поликлинике с диагнозом: аллергический ринит. Однако эозинофилия в риноцитограмме (до 75%), значительное повышение содержания ECP в крови и двукратные отрицательные результаты аллергологического обследова-

**Таблица.** Изменение основных показателей, характеризующих эффективность лечения реслизумабом

**Table.** Changes in the key indicators characterizing the efficacy of reslizumab treatment

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
<b>SNOT-22, баллы / SNOT-22, scores</b>	68,6±18,41	39,70±10,31*
<b>ACT, баллы / ACT, scores</b>	7,88±4,23	19,92±2,17*
<b>ОФВ<sub>1</sub>, % / FEV<sub>1</sub>, %</b>	59,11±9,82	71,66±14,36*
<b>TPS, баллы / TPS, scores</b>	2,66±0,68	1,77±0,21*
<b>Шкала Lund — Mackay, баллы Lund — Mackay scale, scores</b>	13,1±3,22	9,74±2,36*
<b>Эозинофилы в крови, клеток в 1 мкл Blood eosinophil level, cells per <math>\mu</math>l</b>	1387,12±854,02	99,14±30,26*
<b>ECP, нг/мл / ECP, ng/ml</b>	63,71±20,38	12,68±6,24*

**Note:** SNOT-22 — sinonasal outcome test, ACT — asthma control test, FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second, TPS — total polyp score, Lund — Mackay scale — a scoring system for radiological evaluation of inflammatory lesion in the paranasal sinuses and the osteomeatal complex in chronic rhinosinusitis, ECP — eosinophil cationic protein. \* $p<0,05$  /  $p<0,05$ .

ния позволили нам установить диагноз неаллергического эозинофильного респираторного синдрома (NARES). Следует отметить, что у этих пациентов при применении реслизумаба более выраженный эффект отмечен в регрессе назальных симптомов по данным опросника SNOT-22, тогда как показатели ACT и ОФВ<sub>1</sub> улучшились в меньшей степени.

Количество эозинофилов в крови значительно уменьшилось у всех пациентов уже после первого введения препарата, и низкое содержание эозинофилов сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на некоторые колебания этого показателя (см. таблицу).

Большинство ( $n=20$ ) пациентов отметили улучшение носового дыхания, что выразилось в динамике показателей опросника SNOT-22 (см. таблицу). Обоняние улучшилось уже после первого введения реслизумаба у 15 пациентов, а у 6 — в течение 2 мес. после начала лечения. Положительная клиническая динамика течения CRSwNP коррелировала с объективными данными эндоскопии (уменьшение TPS) и СКТ околоносовых пазух (см. таблицу).

Генно-инженерная биологическая терапия реслизумабом положительно отразилась на течении БА у 19 пациентов: увеличился ОФВ<sub>1</sub>, улучшилась переносимость физической нагрузки, снизилась потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия. На фоне введения реслизумаба у пациентов отмечено улучшение качества сна, повышение работоспособности, улучшение эмоционального фона. В течение всего периода наблюдения обострений астмы не наблюдалось, достигнут контроль над заболеванием, что также отражали данные опросника ACT (>20 баллов) (см. таблицу). Отсутствие субъективного и объективного улучшения отмечено у 1 пациентки с аспириновой индуцированной астмой, хотя она полностью соответствовала критериям включения в исследование.

В нашем исследовании особенностей и нежелательных явлений при ГИБТ, связанных с иммуногенностью МАТ, отмечено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов с ТЭБА, включенных в исследование, CRSwNP обнаружен у 19 пациентов, у двух отмечены симптомы NARES. Воспалительные изменения околоносовых пазух на СКТ отмечены у всех пациентов.

В нашей работе впервые в РФ динамику назальных симптомов при применении реслизумаба мы оценивали с помощью объективных методов диагностики (эндоскопия полости носа, СКТ околоносовых пазух, риноцитогамма). Это дало нам возможность документировать клинические, эндоскопические, радиологические признаки снижения интенсивности назальных симптомов на фоне заметного улучшения контроля БА, функции легких, качества жизни, что подтверждено результатами опросников SNOT-22 и АСТ.

Уменьшение назальных полипов и проявлений воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух, оцениваемое по шкале Lund – Maskau, отмечено у 17 из 19 пациентов. Это подтверждает сведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) о потенциале обратного развития ремоделирования мукозальной оболочки верхних дыхательных путей под влиянием ГИБТ [29]. Не было отмечено положительной динамики назальных симптомов и течения астмы у 1 пациентки с аспирином-индуцированной БА. Разнонаправленный эффект лечения был у 1 пациентки: достигнут контроль над астмой (положительная динамика АСТ с 8 до 22 баллов, ОФВ<sub>1</sub> с 86 до 106%), но отсутствовало влияние на синоназальные симптомы (полипы увеличились, TPS увеличился с 2 до 4 баллов).

По данным литературы, наличие полипов у пациентов с ТЭБА дает возможность прогнозировать положительный результат лечения реслизумабом. В частности, S.F. Weinstein et al. [30] в ретроспективном исследовании проанализировали истории болезни 953 пациентов с неконтролируемой БА, которые получали ГИБТ реслизумабом в течение 52 нед. У 150 (16%) пациентов был CRSwNP, хотя эндоскопическое исследование полости носа и СКТ околоносовых пазух не проводилось. Невзирая на это, авторы сделали вывод, что у пациентов с CRSwNP достигнуто более значительное улучшение показателей легочной функции, нежели у пациентов без CRSwNP. Проведенное нами исследование подтверждает, что более выраженная позитивная динамика функции внешнего дыхания (ФВД) и данных АСТ наблюдается у пациентов с БА, сопровождающейся CRSwNP. При этом в РКИ показано, что положительная динамика ФВД (ОФВ<sub>1</sub> ≥ 100%) и/или данных опросника контроля АСQ в течение первых 16 нед. ГИБТ реслизумабом ассоциируется со снижением числа обострений БА и может служить прогностическим маркером выбора данного МАТ для дальнейшей биологической терапии, что и было продемонстрировано у наших пациентов [22].

Следует отметить, что любопытные результаты в нашей группе отмечены у двух пациентов без полипов носа с периодическими симптомами ринита (ринорея, чихание, заложенность носа), которые длительно наблюдались с диагнозом: аллергический ринит. После тщательного обследования, которое выявило у них выраженную эозинофилию в риноцитогамме (до 75%), увеличение ЕСР в крови, двукратные отрицательные результаты аллергологического обследования дали возможность нам установить этим пациентам диагноз NARES. Пациенты с CRSwNP при тщательном сборе анамнеза отметили по-

добные симптомы в дебюте заболевания, что подтверждает ранее описанную гипотезу о том, что NARES может быть предвестником развития аспирином-индуцированной БА, не-IgE-обусловленной БА и CRSwNP [25].

Положительная динамика клинического течения как ТЭБА, так и сопутствующего CRSwNP свидетельствует о том, что реслизумаб воздействует на эозинофильное воспаление как нижних, так и верхних дыхательных путей. Результаты нашего клинического исследования совпадают с выводами других авторов [25, 26].

Безусловно, изучение цитокинового спектра воспаления дает возможность детализировать патогенетические особенности различных фенотипов заболевания, определяющих направление ГИБТ [31–33]. Однако определение содержания цитокинов в тканях полипов и слизистой оболочке полости носа в настоящее время выходит за рамки возможностей реальной клинической практики. Для включения пациентов в группу, подлежащую ГИБТ реслизумабом, были использованы стандартные критерии [34]. Разнородность обнаруженных нами данных направляет последующие исследования по пути изучения дополнительных маркеров прогнозирования успешности ГИБТ, одним из которых может быть сочетание ТЭБА и CRSwNP у пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что у пациентов с ТЭБА и сопутствующими CRSwNP или NARES, получавших реслизумаб, не только улучшился контроль симптомов астмы, но и значительно регрессировали назальные симптомы. Эти результаты хорошо коррелируют с предыдущими проспективными исследованиями и метаанализами, представленными в литературе, показывающими сходные результаты со стороны легких и околоносовых пазух, а также улучшение функционального состояния у пациентов, получавших биопрепараты при воспалительных заболеваниях 2-го типа. Пациентам, которым показана биологическая терапия, эти препараты могут принести значительную пользу.

## Литература

1. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(6):1479–1490. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
2. Bresciani M., Paradis L., Des Roches A. et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(1):73–80. DOI: 10.1067/mai.2001.111593.
3. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6 Suppl 1:S3–21. DOI: 10.1002/alf.21694.
4. Promsopa C., Kansara S., Citardi M.J. et al. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):373–377. DOI: 10.1002/alf.21674.
5. Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565–572. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
6. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П., Ващенко Т.Б. Эффективность и безопасность интерлейкина-2 в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Российский аллергологический журнал.* 2006;4:17–21.
7. Huang C.C., Wang C.H., Fu C.H. et al. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4294. DOI: 10.1097/MD.0000000000004294.
8. Van Zele T., Holtappels G., Gevaert P., Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(3):192–198. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4033.



9. Бойко Н.В., Лодочкина О.Е., Кит М.М. и др. Влияние реслизумаба на течение хронического риносинусита у больных с эозинофильной астмой. Вестник оториноларингологии. 2021;86(2):43–48. DOI: 10.17116/otorino20218602143.
10. Ryman J.T., Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576–588. DOI: 10.1002/psp4.12224.
11. Keizer R.J., Huitema A.D., Schellens J.H., Beijnen J.H. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493–507. DOI: 10.2165/11531280-000000000-00000.
12. Ordás I., Mould D.R., Feagan B.G., Sandborn W.J. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):635–646. DOI: 10.1038/clpt.2011.328.
13. Jaworowicz D., Fiedler-Kelly J., Rabinovich-Guilatt L., Bond M. The steady-state pharmacokinetic (PK) profile across a range of patient body weight categories supports weight-based dosing for intravenous (IV) reslizumab. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:A1389.
14. Smith A., Manoli H., Jaw S. et al. Unraveling the Effect of Immunogenicity on the PK/PD, Efficacy, and Safety of Therapeutic Proteins. J Immunol Res. 2016;2016:2342187. DOI: 10.1155/2016/2342187.
15. Mok C.C., Tsai W.C., Chen D.Y., Wei J.C. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(2):201–211. DOI: 10.1517/14712598.2016.1118457.
16. Haniffa M., Gunawan M., Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. J Dermatol Sci. 2015;77(2):85–92. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.012.
17. Krishna M., Nadler S.G. Immunogenicity to Biotherapeutics — The Role of Anti-drug Immune Complexes. Front Immunol. 2016;7:21. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00021.
18. Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(12):1655–1659. DOI: 10.1164/rccm.200206-525OC.
19. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015;3(5):355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
20. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest. 2016;150(4):789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
21. Brusselle G., Canvin J., Weiss S. et al. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. ERJ Open Res. 2017;3(3):00004–2017. DOI: 10.1183/23120541.00004-2017.
22. Bateman E.D., Zangrilli J., Germinaro M. et al. Association between early improvements in lung function and asthma control with reslizumab and the annual rate of asthma exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:A7782.
23. Canvin J., Noble R., Djukanovic R. et al. Latebreaking abstract: early identification of responders to reslizumab at 16 weeks using an algorithm derived from the pivotal clinical studies of severe eosinophilic asthma (SEA) patients. Eur Respir J. 2016;48(Suppl 60):OA2998. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA2998.
24. Чурюкина Э.В. Дупилумаб: аспекты применения при тяжелой бронхитальной астме в реальной клинической практике. Практическая пульмонология. 2022;2:3–10. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12937.
25. Tsetsos N., Goudakos J.K., Daskalakis D. et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. Rhinology. 2018;56(1):11–21. DOI: 10.4193/Rhinol17.156.
26. Legrand F., Klion A.D. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):167–174. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.013.
27. Settapan R.A., Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(5):494–507; quiz 507–508. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62896-7.
28. Riechelmann H., Deutschle T., Rozsasi A. et al. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. Clin Exp Allergy. 2005;35(9):1186–1191. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02316.x.
29. Gevaert P., Van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011;128:989–995. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.056>.
30. Weinstein S.F., Katial R.K., Bardin P. et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):589–596.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.021.
31. Чурюкина Э.В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе. РМЖ. 2019;27(3):51–56.
32. Бойко Н.В., Ким А.С., Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Содержание провоспалительных цитокинов в слюне детей с хроническим тонзиллитом. Вестник оториноларингологии. 2019;84(3):26–31. DOI: 10.17116/otorino20198403126.
33. Gevaert P., Lang-Loidolt D., Lackner A. et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2006;118(5):1133–1141. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.031.
34. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В. и др. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. Пульмонология. 2017;27(4):515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528.

## References

- Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2013;131(6):1479–1490. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
- Bresciani M., Paradis L., Des Roches A. et al. Rhinosinusitis in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(1):73–80. DOI: 10.1067/mai.2001.111593.
- Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6(Suppl 1):S3–21. DOI: 10.1002/alar.21694.
- Promsopa C., Kansara S., Citardi M.J. et al. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6(4):373–377. DOI: 10.1002/alar.21674.
- Stevens W.W., Schleimer R.P., Kern R.C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):565–572. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
- Churyukina E.V., Szyrakina L.P., Vashchenko T.B. Efficacy and safety of interleukin-2 in the complex treatment of patients with hormone-dependent severe bronchial asthma. Russian Allergological Journal. 2006;4:17–21 (in Russ.).
- Huang C.C., Wang C.H., Fu C.H. et al. The link between chronic rhinosinusitis and asthma: A questionnaire-based study. Medicine (Baltimore). 2016;95(31):e4294. DOI: 10.1097/MD.0000000000004294.
- Van Zele T., Holtappels G., Gevaert P., Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2014;28(3):192–198. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4033.
- Boiko N.V., Lodochkina O.E., Kit M.M. et al. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. Vestn Otorinolaringol. 2021;86(2):43–48 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218602143.
- Ryman J.T., Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017;6(9):576–588. DOI: 10.1002/psp4.12224.
- Keizer R.J., Huitema A.D., Schellens J.H., Beijnen J.H. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(8):493–507. DOI: 10.2165/11531280-000000000-00000.
- Ordás I., Mould D.R., Feagan B.G., Sandborn W.J. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):635–646. DOI: 10.1038/clpt.2011.328.
- Jaworowicz D., Fiedler-Kelly J., Rabinovich-Guilatt L., Bond M. The steady-state pharmacokinetic (PK) profile across a range of patient body weight categories supports weight-based dosing for intravenous (IV) reslizumab. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:A1389.
- Smith A., Manoli H., Jaw S. et al. Unraveling the Effect of Immunogenicity on the PK/PD, Efficacy, and Safety of Therapeutic Proteins. J Immunol Res. 2016;2016:2342187. DOI: 10.1155/2016/2342187.
- Mok C.C., Tsai W.C., Chen D.Y., Wei J.C. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(2):201–211. DOI: 10.1517/14712598.2016.1118457.
- Haniffa M., Gunawan M., Jardine L. Human skin dendritic cells in health and disease. J Dermatol Sci. 2015;77(2):85–92. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.012.
- Krishna M., Nadler S.G. Immunogenicity to Biotherapeutics — The Role of Anti-drug Immune Complexes. Front Immunol. 2016;7:21. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00021.
- Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J. et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(12):1655–1659. DOI: 10.1164/rccm.200206-525OC.



19. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
20. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest.* 2016;150(4):789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
21. Brusselle G., Canvin J., Weiss S. et al. Stratification of eosinophilic asthma patients treated with reslizumab and GINA Step 4 or 5 therapy. *ERJ Open Res.* 2017;3(3):00004–2017. DOI: 10.1183/23120541.00004-2017.
22. Bateman E.D., Zangrilli J., Germinaro M. et al. Association between early improvements in lung function and asthma control with reslizumab and the annual rate of asthma exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:A7782.
23. Canvin J., Noble R., Djukanovic R. et al. Latebreaking abstract: early identification of responders to reslizumab at 16 weeks using an algorithm derived from the pivotal clinical studies of severe eosinophilic asthma (SEA) patients. *Eur Respir J.* 2016;48(Suppl 60):OA2998. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA2998.
24. Churyukina E.V. Dupilumab: aspects of use in severe bronchial asthma in real clinical practice. *Practical pulmonology.* 2022;2:3–10 (in Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12937.
25. Tsetsos N., Goudakos J.K., Daskalakis D. et al. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinology.* 2018;56(1):11–21. DOI: 10.4193/Rhinol17.156.
26. Legrand F., Klion A.D. Biologic therapies targeting eosinophils: current status and future prospects. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):167–174. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.013.
27. Settipane R.A., Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(5):494–507; quiz 507–508. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62896-7.
28. Riechelmann H., Deutschle T., Rozsasi A. et al. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1186–1191. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02316.x.
29. Gevaert P., Van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128:989–995. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.056>.
30. Weinstein S.F., Katial R.K., Bardin P. et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(2):589–596.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.021.
31. Churyukina E.V. Role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage. *RMJ.* 2019;27(3):51–56 (in Russ.).
32. Boiko N.V., Stagnieva I.V., Kim A.S., Simbirtsev A.S. Proinflammatory cytokine content in the saliva of children suffering from chronic tonsillitis. *Vestn Otorinolaringol.* 2019;84(3):26–31 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20198403126.
33. Gevaert P., Lang-Loidolt D., Lackner A. et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1133–1141. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.05.031.
34. Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V. et al. Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype. *Russian Pulmonology.* 2017;27(4):515–528 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Бойко Наталья Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла, носа ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-1316-5061.

**Чурюкина Элла Витальевна** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО

КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, 4; ORCID iD 0000-0001-6407-6117.

**Лодочкина Ольга Евгеньевна** — врач-оториноларинголог оториноларингологического отделения ГАУ РО «ОКДЦ»; 344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127; ORCID iD 0000-0001-7401-0680.

**Уханова Ольга Петровна** — д.м.н., профессор кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач аллерголог-иммунолог, главный внештатный специалист МЗ СК и СКФО, заведующая Северо-Кавказским центром аллергологии-иммунологии в КБ № 101 ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Лермонтове; 357341, Россия, г. Лермонтов, ул. Ленина, д. 26; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

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

**Источник финансирования:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Статья поступила** 05.02.2023.

**Поступила после рецензирования** 02.03.2023.

**Принята в печать** 28.03.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalia V. Boyko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Otorhinolaryngologic Department, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1316-5061.

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

**Olga E. Lodochkina** — otorhinolaryngologist of the Otorhinolaryngologic Department, Regional Consultation and Diagnostic Center, 127, Pushkinskaya str., Rostov-on-Don, 344000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7401-0680.

**Olga P. Ukhanova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Immunology Department with the Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation; allergologist and immunologist, chief outsourcing expert of the Ministry of Health of Stavropol Krai and North Caucasian Federal County, Head of North Caucasian Center of Allergology and Immunology in Clinical Hospital No. 101 of the North Caucasian Federal Research and Clinical Center of FMBA of Russia in Lermontov; 26, Lenin str., Lermontov, 357341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7247-0621.

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

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

**There is no conflict of interests.**

**Received:** 05.02.2023.

**Revised:** 02.03.2023.

**Accepted:** 28.03.2023.



# 19-й Международный Междисциплинарный Конгресс по Аллергологии и Иммунологии

1-2 июня 2023 г.

Отель Radisson Slavyanskaya  
(г. Москва, пл. Европы, 2)

**Сопредседатели конгресса:**



**Хаитов Муса Рахимович**

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, зав. кафедрой иммунологии медико-биологического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, президент РААКИ



**Ильина Наталья Ивановна**

д.м.н., профессор, зам. директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, первый вице-президент, генеральный директор РААКИ

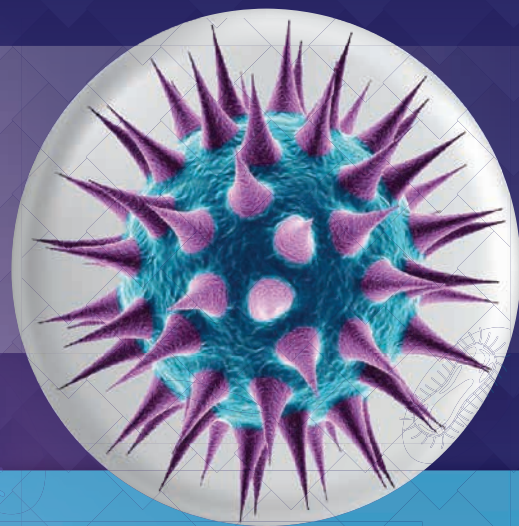
Очно с частичной  
трансляцией на Medtouch

*\*на правах рекламы: <https://raaci.medtouch.org/>*





# IX Межведомственная научно-практическая конференция



## «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика»

30-31 мая 2023 г.

г. Москва,  
ул. Новый Арбат, д.36

*Документация по данному учебному мероприятию  
будет представлена в Комиссию по оценке учебных  
мероприятий и материалов для НМО.*

**Регистрация на сайте [www.expodata.info](http://www.expodata.info)  
обязательна!**



Оргкомитет конференции:  
ООО «Экспо пресс», 129515, Москва,  
ул. Ак. Королева, 13, оф. 806  
Тел.: (495) 617-36-43/44; Факс: (495) 617-36-79;  
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru; [www.expodata.info](http://www.expodata.info)

