



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2024 / том 21 / № 4

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2024

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация
«Союз педиатров России»

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия),
д.м.н., проф., акад. РАН

Заместитель главного редактора

Сайгитов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.
Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.
Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.
Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный
член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Ткачева Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,
корп. 4, помещ. 4/1

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Республика Узбекистан),
д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь),
д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Республика Молдова),
к.м.н., доцент

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика
Узбекистан), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызская Республика),
д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., акад. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Республика Таджикистан),
д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 54, корп. 4, помещ. 4/1

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»
115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2,
тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.
Дата выхода в свет 30.08.2024
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 21 / № 4 / 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

308 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

309 Ю.О. Васенёва, И.В. Вахлова, О.Ю. Аверьянов
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ CFTR-МОДУЛЯТОРА ИВАКАФТОР + ЛУМАКАФТОР У ДЕТЕЙ С МУКОВИСКАЦИДОЗом В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

320 Н.Г. Астафьева, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Н.А. Дайхес, А.В. Жестков, Н.А. Ильина, О.В. Карнеева, Е.П. Карпова, И.А. Ким, А.И. Крюков, О.М. Курбачева, Р.Я. Мешкова, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, Г.А. Новик, Е.М. Носуля, К.С. Павлова, А.Н. Пампура, В.М. Свистушкин, Л.Р. Селимзянова, М.Р. Хаитов, К.Е. Эфендиева
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

344 И.В. Караченцова, Е.В. Сибирская, Т.Г. Дядик, М.Ю. Чернышева, К.А. Османова, В.М. Голубкова, А.В. Арутюнян, А.А. Сысоева
СИНДРОМ СВАЙЕРА КАК КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД У ДЕВОЧКИ 15 ЛЕТ

350 А.Н. Лазарева, Ю.В. Тихонович, А.Ю. Ртищев, И.Г. Воронцова, И.Г. Рыбкина, Е.Е. Петрайкина
ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТА С КОМОЙ С ГИПЕРОСМОЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТОМ ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

361 Ю.Г. Левина, П.А. Пыжьянова, В.Г. Калугина, К.Е. Эфендиева, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, Л.С. Намазова-Баранова
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДУПИЛУМАБА В ДОСТИЖЕНИИ КОНТРОЛЯ НАД БОЛЕЗНЬЮ У ПАЦИЕНТОВ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

369 А.И. Хавкин, А.В. Налетов, П.И. Куропятник
РОЛЬ ВИРУСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕЛИАКИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

375 А.И. Хавкин, В.П. Новикова, Е.И. Кондратьева, Е.В. Лошкова, Г.Н. Янкина
ВИТАМИН D И КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ЦЕЛИАКИИ. ВОЗМОЖНОСТИ ДИЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

385 FDA ОДОБРИЛО ПЕРВЫЙ НАЗАЛЬНЫЙ СПРЕЙ С АДРЕНАЛИНОМ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ АНАФИЛАКСИИ

385 «КРУГА ДОБРА» ОДОБРИЛ НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

385 НОВЫЙ ПРЕПАРАТ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

386 FDA ОДОБРИЛО НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygıtoev R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor
Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD,
professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhotik A.B.

Publishing editor

Tkacheva N.I.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Petro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street, 119296,

Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals and
publications of the Supreme Examination
Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Republic of Uzbekistan),
PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Republic of Moldova), PhD

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic
of Uzbekistan), PhD, prof.

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Karachentsova I.V. (Moscow), MD, PhD

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Republic of Kyrgyzstan),
PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician
of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Republic of Tajikistan),
PhD, professor

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

Poliyakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD, professor

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulin G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLG

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance over non-violation of the legislation in the
sphere of mass communications and protection of
cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the
contents of advertising material.

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 30.08.2024

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2024;21(4)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

308 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

309 Yuliya O. Vasenyova, Irina V. Vakhlova, Oleg Yu. Averyanov
EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF USING THE CFTR MODULATOR IVACAFTOR/LUMACFTOR IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE SVERDLOVSK REGION (PROSPECTIVE COHORT STUDY)

CLINICAL RECOMMENDATIONS

320 Natal'ya G. Astaf'eva, Aleksander A. Baranov, Elena A. Vishneva, Nikolay A. Daykhes, Aleksander V. Zhestkov, Natal'ya A. Il'ina, Olga V. Karneeva, Elena P. Karpova, Irina A. Kim, Andrey I. Kryukov, Oksana M. Kurbacheva, Raisa Ya. Meshkova, Leyla S. Namazova-Baranova, Natal'ya M. Nenasheva, Gennagiy A. Novik, Evgeniy M. Nosulya, Kseniya S. Pavlova, Aleksander N. Pampura, Valeriy M. Svistushkin, Liliya R. Selimzyanova, Musa R. Khaitov, Kamilla E. Efendieva
CURRENT CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

CLINICAL CASE

344 Irina V. Karachentsova, Elena V. Sibirskaya, Tatyana G. Dyadik, Mariya Yu. Chernysheva, Kristina A. Osmanova, Varvara M. Golubkova, Anna V. Harutyunyan, Angelina A. Sysoeva
SWYER SYNDROME: CLINICAL CASE OF GONADAL DYSGENESIS IN A 15-YEAR-OLD GIRL

350 Anastasia N. Lazareva, Yulia V. Tikhonovich, Alexey Yu. Rtishchev, Inna G. Vorontsova, Irina G. Rybkina, Elena E. Petryaykina
PEDIATRIC MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN A PATIENT WITH A COMA WITH A HYPEROSMOLAR COMPONENT IN THE MANIFESTATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS: CLINICAL CASE

361 Yulia G. Levina, Polina A. Pyzhyanova, Vera G. Kalugina, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Vishneva, Anna A. Alekseeva, Leyla S. Namazova-Baranova
NEW OPPORTUNITIES OF DUPILUMAB IN ACHIEVING DISEASE CONTROL IN PRESCHOOL AGE PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS: CLINICAL CASE

REVIEW

369 Anatoly I. Khavkin, Andrew V. Nalyotov, Polina I. Kuropyatnik
THE ROLE OF VIRUSES IN CELIAC DISEASE PATHOGENESIS: CURRENT STATUS

375 Anatoly I. Khavkin, Valeriya P. Novikova, Elena I. Kondratyeva, Elena V. Loshkova, Galina N. Yankina
VITAMIN D AND BONE METABOLISM IN CELIAC DISEASE. THE POSSIBILITIES OF DIETARY CORRECTION

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

385 **FDA APPROVED THE FIRST NASAL SPRAY WITH ADRENALINE TO ELIMINATE ANAPHYLAXIS**

385 **"CIRCLE OF GOOD" APPROVED A NEW DRUG FOR CHILDREN WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY**

385 **A NEW DRUG IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS**

386 **FDA APPROVED A NEW DRUG FOR THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS**



Дорогие друзья, уважаемые коллеги!

Начинается осень 2024-го, и главный вопрос: какие напутственные слова мы можем сказать себе и друг другу в этот конкретный временной момент нашей жизни? Что мы можем пожелать или о чем вместе поразмышлять, входя в очередной учебно-рабочий год?

И здесь хочется привлечь ваше внимание к одному очень важному факту. В отличие от очень многих других профессий, зависящих от множества факторов (социально-экономической и геополитической обстановки, конъюнктуры и спроса, а иногда даже от времени года или погодных условий), наша благородная профессия детского врача незыблема и вечна. Потому что дети никогда не перестанут болеть, а взрослые — обращаться к нам за советом, потому что наука будет двигаться вперед, предоставляя нам новые данные по изменяющимся подходам в ведении той или патологии, а мы будем неизменно транслировать их в нашу

реальную клиническую практику. Потому что независимо от того, светит ли солнце, или на дворе суровая вьюга, мы будем снова и снова заботиться о наших маленьких или совсем взрослых подопечных. И этот круговорот нашей жизни, по сути, и есть основа вечности: Земля вращается вокруг своей оси, осень сменяет лето, зима — осень и так далее, температура повышается или понижается, наши пациенты вырастают и сами становятся родителями, и только одно остается незыблемым — наше желание сделать все возможное, чтобы НАШЕ ВСЁ — наши дети болели реже и быстрее выздоравливали! Почитайте свежие статьи этого номера — они помогут вам делать это еще более качественно и эффективно!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического
факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей
НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

Dear friends, respected colleagues!

The autumn of 2024 begins, and the main question is: what parting words can we say to ourselves and each other at this particular time in our lives? What can we wish for or think about together as we enter the next academic year?

And here we would like to draw your attention to one very important fact. Unlike many other professions that depend on many factors (socio-economic and geopolitical situation, market conditions and demand, and sometimes even on the time of year or weather conditions), our noble profession of a pediatrician is unshakable and eternal. Because children will never stop getting sick, and adults will turn to us for advice, because science will move forward, providing us with new data on changing approaches in the management of a particular pathology, and we will invariably translate them into our real clinical practice. Because no matter if the sun is shining or there is a severe blizzard outside, we will take care of our little or very adult wards over and over again. And this cycle of our life, in fact, is the basis of eternity: The Earth rotates around its axis, autumn replaces summer, winter — autumn and so on, the temperature rises or falls, our patients grow up and become parents themselves, and only one thing remains unshakeable — our desire to do everything possible so that OUR EVERYTHING — our children got sick less often and recovered faster! Read the latest articles in this issue — they will help you do it even more efficiently and effectively!

With respect,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Russian National Research Medical
University, Head of Pediatrics and Child Health Research
Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery,
WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing Committee Board,
the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA),
Honorary professor of University of Foggia (Italy),
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova

Ю.О. Васенёва^{1, 2}, И.В. Вахлова¹, О.Ю. Аверьянов²¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация² Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Российская Федерация

Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение)

Автор, ответственный за переписку:

Васенёва Юлия Олеговна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, **тел.:** +7 (343) 214-86-52, **e-mail:** yulya.vaseniyova@yandex.ru

Обоснование. Современным достижением в лечении муковисцидоза стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране, работу неполноценного белка CFTR. Препараты, действие которых направлено на восстановление функции белка CFTR, называются CFTR-модуляторами. **Цель исследования** — на основании изучения клинических, лабораторных, инструментальных данных провести комплексную оценку эффективности терапии CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом. **Методы.** CFTR-модулятор ивакафтор + лумакафтор в течение 12 мес получали 23 ребенка основной группы в возрасте 2–17 лет, являющиеся гомозиготными носителями мутации F508del гена CFTR при отсутствии комплексного аллеля L467F. Контрольное обследование основной группы проводилось на старте исследования и затем каждые 3 мес в течение 12 мес применения препарата. Для оценки эффективности терапии была сформирована контрольная группа из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, являющихся носителями мутации F508del и другого патогенного варианта в компаунд-гетерозиготном состоянии, не получавших препарат ивакафтор + лумакафтор. В контрольной группе обследование проводилось на старте и через 12 мес наблюдения. **Результаты.** Состояние пациентов групп наблюдения на старте исследования оценивалось как среднетяжелое и тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. В основной группе значительно снизился уровень аспаратаминотрансферазы, в контроле, напротив, отмечена тенденция к нарастанию этого показателя. Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) снизился и достиг нормы в основной группе; относительный риск гиперфосфатаземии на фоне лечения снизился в 5 раз 0,187 (0,063–0,557). Уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и число пациентов с повышенным показателем ГГТП снизились (соответственно 24,65 и 19,69 МЕ/л; 61 и 13%). В контрольной группе уровень ГГТП повысился и ЩФ не нормализовалась. Показатели объема форсированного выдоха за первую секунду и форсированной жизненной емкости легких исходно были ниже в основной группе, через 12 мес различия сохранялись. Выявлена тенденция к снижению частоты тяжелой панкреатической недостаточности в основной группе — на 17,3%, в контроле — отсутствие изменений. Хлориды пота имели тенденцию к снижению в основной группе при отсутствии достижения нормативных значений. **Заключение.** Применение ивакафтор + лумакафтор показало больший клинический эффект в улучшении функционирования органов пищеварения: установлены снижение риска гиперфосфатаземии и значимое снижение числа пациентов с высоким уровнем ГГТП, отмечен стабильный уровень активности печеночных ферментов, выявлена тенденция к повышению активности панкреатической эластазы. Показана тенденция к снижению показателей хлоридов пота. Не отмечено изменений в показателях функции внешнего дыхания.

Ключевые слова: кистозный фиброз, ивакафтор + лумакафтор, трансмембранный регулятор проводимости, CFTR-модулятор

Для цитирования: Васенёва Ю.О., Вахлова И.В., Аверьянов О.Ю. Оценка эффективности использования CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом в Свердловской области (проспективное когортное наблюдение). Педиатрическая фармакология. 2024;21(4):309–319. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>

ОБОСНОВАНИЕ

Муковисцидоз — это моногенное заболевание, главным звеном патогенеза которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. В патологический процесс вовлекаются, в первую очередь, органы респираторной системы, желудочно-кишечного тракта. Мутация в гене CFTR, приводящая к развитию муковисцидоза, вызывает нарушение работы муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (cystic fibrosis

transmembrane conductance regulator; CFTR). CFTR является трансмембранным белком, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. В результате нарушается транспорт анионов хлора через мембрану клетки, абсорбция катионов натрия увеличивается, вызывая поступление в клетку воды и обезвоживая слизь на поверхности секреторного эпителия. Вырабатываемый секрет становится густым и вязким [1].

Наиболее заметным результатом развития фармакотерапии муковисцидоза является современная стратегия таргетной терапии CFTR-модуляторами, направленная на восстановление структуры и функции белка CFTR [2, 3]. Восстановить работу белка CFTR при дефекте, обусловленном генотипом *F508del/F508del*, можно при сочетанном применении двух типов модуляторов — потенциаторов и корректоров [2].

Комбинированный препарат ивакафтор + лумакафтор имеет двойное действие: лумакафтор, являясь корректором, обеспечивает доставку белка CFTR к поверхностной мембране клеток, а потенциатор ивакафтор облегчает транспорт анионов хлора, так как он увеличивает возможности белка CFTR к открытию хлорных каналов на мембране [4].

По данным российских и зарубежных исследований, применение CFTR-модуляторов оказывает положительное влияние на нутритивный статус пациентов с муковисцидозом, улучшает показатели функции внешнего дыхания (ФВД) [3, 5]. Одной из ключевых целей применения таргетных препаратов является снижение числа бронхолегочных обострений, потребности в проведении парентеральной антибактериальной терапии [6]. В ряде зарубежных исследований отмечены также положительные эффекты в отношении снижения сывороточных уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатами-

нотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) на фоне приема ивакафтор + лумакафтор [7].

Для получения эффекта от применения таргетного препарата ивакафтор + лумакафтор у пациентов с муковисцидозом необходимо иметь данные о секвенировании всего гена *CFTR* у претендентов на данную терапию [6]. По данным литературы, 8–10% российских пациентов с *F508del* в гомозиготном состоянии имеют генотип *F508del/[L467F;F508del]*. Клиническое течение заболевания у пациентов с генотипом *F508del/[L467F;F508del]* тяжелое и не отличается от течения в когорте с гомозиготным *F508del*, хотя функция канала CFTR сохранена в меньшей мере [8].

Две одновременные мутации в одном и том же аллеле (комплексный аллель) могут снижать эффективность таргетной терапии за счет повышения патогенности друг друга. Кроме того, присутствие дополнительного *цис*-варианта может приводить к изменениям в структуре белка. Эти изменения в структуре белка, в свою очередь, могут привести к уменьшению или невозможности взаимодействия белка с модуляторами *CFTR*, что влечет за собой снижение эффективности модуляторов *CFTR* [8, 9].

Цель исследования

На основании изучения клинических, лабораторных, инструментальных данных оценить эффективность тера-

Yuliya O. Vasenyova^{1, 2}, Irina V. Vakhlova¹, Oleg Yu. Averyanov²

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

² Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Evaluation of the Effectiveness of Using the CFTR Modulator Ivacaftor/Lumacaftor in Children with Cystic Fibrosis in the Sverdlovsk Region (Prospective Cohort Study)

Background. A modern achievement in the treatment of cystic fibrosis has been the discovery of small molecules that restore the processes of synthesis, transport to the membrane, and the work of the defective CFTR protein. Drugs whose action is aimed at restoring the function of the CFTR protein are called CFTR modulators. **The aim of the study is** the conduction of a comprehensive assessment of the effectiveness of CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor therapy in children with cystic fibrosis based on the study of clinical, laboratory, and instrumental data. **Methods.** CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor was received for 12 months by 23 children of the main group aged 2–17 years, who are homozygous carriers of the *F508del* mutation of the CFTR gene in the absence of the *L467F* complex allele. A control examination of the main group was conducted at the start of the study and then every 3 months for 12 months of drug administration. **Results.** The condition of the patients in the observation groups at the start of the study was assessed as moderate to severe, the bronchopulmonary process was in the stage of incomplete clinical remission. In the main group, the level of aspartate aminotransferase significantly decreased, in the control, on the contrary, there was a tendency for this indicator to increase. The level of alkaline phosphatase (alkaline phosphatase) decreased and reached normal in the main group; the relative risk of hyperphosphatasemia during treatment decreased by 5 times (0.187 (0.063–0.557)). The level of gamma-glutamyltranspeptidase (gamma-GTP) and the number of patients with elevated GGTP decreased (24.65 and 19.69 IU/l, respectively; 61 and 13%). In the control group, the level of gamma-GTP increased and the alkaline phosphatase did not normalize. The indicators of forced exhalation volume in the first second and forced vital capacity of the lungs were initially lower in the main group, after 12 months the differences remained. There was a tendency to decrease the frequency of severe pancreatic insufficiency in the main group by 17.3%, and no changes in the control group. Sweat chlorides tended to decrease in the main group in the absence of reaching the standard values. **Conclusion.** The usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor showed a greater clinical effect in improving the functioning of the digestive organs: a decrease in the risk of hyperphosphatasemia and a significant decrease in the number of patients with high levels of gamma-GTP were established, a stable level of liver enzyme activity was noted, and a tendency to increase the activity of pancreatic elastase was revealed. The tendency to decrease the indicators of sweat chlorides is shown. There were no changes in the indicators of respiratory function.

Keywords: cystic fibrosis, ivacaftor/lumacaftor, transmembrane conductance regulator, CFTR modulator

For citation: Vasenyova Yuliya O., Vakhlova Irina V., Averyanov Oleg Yu. Evaluation of the Effectiveness of Using the CFTR Modulator Ivacaftor/Lumacaftor in Children with Cystic Fibrosis in the Sverdlovsk Region (Prospective Cohort Study). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):309–319. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2772>

пии CFTR-модулятором ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом.

МЕТОДЫ
Дизайн исследования

Открытое проспективное сравнительное нерандомизированное исследование выполнено в период с ноября 2021 по октябрь 2022 г. на базе детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ СО «ОДКБ» «Областного центра муковисцидоза» (г. Екатеринбург).

На I этапе исследования были сформированы группы наблюдения. Основную группу составили 23 ребенка в возрасте 2–17 лет, являющиеся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR* при отсутствии комплексного аллеля *L467F*, получавшие CFTR-модулятор ивакафтор + лумакафтор. Для оценки эффективности терапии была сформирована контрольная группа из 23 детей с муковисцидозом в возрасте 2–17 лет, носителей мутации *F508del* и другого патогенного варианта в компунд-гетерозиготном состоянии, не получавших препарат ивакафтор + лумакафтор. На II этапе проведено комплексное клиничко-анамнестическое и лабораторное обследование детей.

Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017) [10].

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ крови (с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП), определение уровня панкреатической эластазы в кале, исследование хлоридов пота с использованием анализатора Macroduct. Инструментальные методы исследования включали спирометрию (у пациентов в возрасте 6 лет и старше). Исследования проводились в основной группе перед началом лечения — на старте и далее ежеквартально в течение 12 мес наблюдения, в контрольной группе — на старте и через 12 мес (рис. 1). Все пациенты были осмотрены педиатром и узкими специалистами (пульмонологом, офтальмологом).

В основную группу исследования вошли 23 ребенка. **Критериями включения** в основную группу исследования являлись:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст пациентов 2–17 лет;
- генотип пациентов — гомозиготы по мутации *F508del* в гене *CFTR*;
- исключение носительства варианта *L467F* гена *CFTR* (NM_000492.3:c.1399C>T; NP_000483.3:p.(Leu467Phe)) в составе комплексного аллеля с мутацией *F508del*;
- назначение таргетного препарата ивакафтор + лумакафтор согласно инструкции;



Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ — средняя объемная скорость выдоха; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume for the first second; FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅ (СОС₂₅₋₇₅) — forced expiratory flow rate; ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

- получение препарата ивакафтор + лумакафтор непрерывно в течение 12 мес;
- отсутствие получения препарата ивакафтор + лумакафтор или других CFTR-модуляторов до включения в исследование.

Критерии исключения: достижение совершеннолетнего возраста и прекращение наблюдения в детском центре муковисцидоза.

Для оценки эффективности терапии CFTR-модулятором ивакафтор + лумакафтор в исследование была включена контрольная группа пациентов в количестве 23 человек.

Критериями включения пациентов в контрольную группу были:

- установленный диагноз «муковисцидоз»;
- возраст 2–17 лет;
- генотип пациентов — компаунд-гетерозиготы (*F508del* и другие известные патогенные варианты);
- отсутствие назначения препарата ивакафтор + лумакафтор.

У всех законных представителей детей и у детей старше 15 лет было взято информированное согласие на участие в исследовании.

Условия проведения исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга — в педиатрическом отделении, детском консультативно-диагностическом центре, Областном детском центре муковисцидоза.

Продолжительность исследования

В данную публикацию включены результаты первого этапа исследования (с ноября 2021 по октябрь 2022 г.). Наблюдение за пациентами продолжается.

Использованные диагностические методы

Клинический осмотр. Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза жизни и болезни, анализ жалоб пациента, объективное исследование (осмотр, пальпация, аускультация, измерение артериального давления, определение сатурации с использованием пульсоксиметра, измерение массы тела и роста с помощью весов и ростомера, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ)).

Оценка физического развития пациентов проводилась в соответствии с рекомендациями ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017) [10].

Лабораторные методы исследования включали биохимический анализ крови (с определением уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, ЩФ, ГГТП), определение уровня панкреатической эластазы в кале, исследование хлоридов пота с использованием анализатора Macroduct.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы основывалось на определении панкреатической эластазы в кале. Оценка уровня эластазы проводилась с использованием метода иммуноферментного анализа кала. За тяжелую панкреатическую недостаточность принимали уровень эластазы в кале 100 мкг/л и менее.

Молекулярно-генетическая диагностика проведена всем пациентам основной группы до начала исследования с целью исключения носительства комплексного аллеля *Leu467Phe*. В лаборатории молекулярно-генети-

ческой диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» методом качественно-го MLPA-анализа (метод мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб) проведен поиск вариантов нуклеотидной последовательности *c.1521_1523delCTT (F508del; p.Phe508del)* и *c.1399C>T (L467F; p.Leu467Phe)* в экзоне 11 гена *CFTR* (NM_000492), кодирующего белок CFTR.

Инструментальные методы исследования включали проведение спирометрии с целью оценки ФВД с определением показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), средней объемной скорости выдоха (СОС_{25–75}) у пациентов старше 6 лет.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В качестве конфаундеров, способных исказить ожидаемые результаты исследования, можно отметить следующие переменные:

- несопоставимость генетических вариантов у основной и контрольной групп;
- небольшой размер выборки пациентов с проведением ФВД;
- малая доля выборки детей в основной группе (9 из 23) для проведения потового теста, являющегося объективным критерием эффективности проводимого лечения;
- отсутствие результатов оценки уровня хлоридов пота в контрольной группе в связи с невозможностью проведения теста по техническим причинам.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 22.10.2021).

Включение в исследование проводилось при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистические процедуры

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.

Использовали методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение *M*, стандартное отклонение *SD*, минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана *Me* [*IQR*]). Нормальность распределения определяли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, непараметрических независимых переменных — Манна – Уитни, непараметрических зависимых — Вилкоксона; для категориальных данных — критерия χ^2 Пирсона (χ^2) (если ожидаемая частота, соответствующая нулевой гипотезе, более 5), точного двустороннего критерия Фишера (*F*) (если ожидаемое явление принимает значение 5 и менее). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, при расчете критерия Фишера указывался двусторонний критерий значимости *p*. Оценка эффективности терапии проводилась с использованием показателей ассоциации: для оценки величины эффекта медицинского вмешательства применяли показатель разности абсолютных

Таблица 1. Распределение пациентов по группам наблюдения
Table 1. Distribution of patients by observation groups

Показатель	Основная группа, n = 23	Контрольная группа, n = 23
	n (%)	n (%)
Пол		
Женский	11 (47,8)	10 (43,5)
Мужской	12 (52,2)	13 (56,5)
Возраст		
Me [IQR]	10,0 [6,0; 13,0]	10,0 [6,0; 12,0]
Min-max	3,0; 17,0	3,0; 15,0

рисков, или Absolute Risk Difference (RD, 95% ДИ) и относительного риска (OR, 95% ДИ); с этой целью использовали программу MedCalc.

РЕЗУЛЬТАТЫ
Участники исследования

В основную группу исследования включены 23 пациента в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз», являющиеся гомозиготами по генетическому варианту *F508del* при исключении носительства комплексного аллеля *F508del*, *L467F*, получавшие таргетный препарат ивакафтор + лумакафтор. В контрольную группу исследования включены 23 пациента в возрасте 2–17 лет с установленным диагнозом «муковисцидоз», являющиеся компаунд-гетерозиготами *F508del* и другого известного патогенного варианта, не получавшие препарат ивакафтор + лумакафтор.

Пациенты основной группы обеспечивались таргетным препаратом ивакафтор + лумакафтор за счет фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими, «Круг добра» [6].

Лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор зарегистрирован на территории Российской Федерации (№ ЛП-00652 от 02.12.2020) и применяется у пациентов с двухлетнего возраста, имеющих в генотипе мутацию *F508del* на двух аллелях в гене *CFTR* [6].

Из 23 пациентов основной группы наблюдения на момент начала терапии детей в возрасте от 2 до 5 лет было 4 человека (17,4%), от 6 до 11 лет — 13 человек (56,5%), от 12 до 17 лет — 6 пациентов (26,1%). Лица мужского пола составили 52,2% (n = 12), соответственно лица

женского пола — 47,8% (n = 11). Медиана возраста пациентов на старте таргетной терапии составила 10 [6,0–13,0] лет; наименьший возраст на момент начала лечения — 3 года, наибольший — 17 лет. В г. Екатеринбурге проживали 6 детей (26,1%), в городах Свердловской области — 17 детей (73,9%). Статус «ребенок-инвалид» имели 100% детей, одна пациентка (4,3%) имела паллиативный статус, 7 детей (30,4%) воспитывались в неполной семье. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 1).

Лекарственный препарат ивакафтор + лумакафтор назначался в соответствии с инструкцией по его применению с учетом возраста и массы тела ребенка [6].

Результаты диагностических тестов

Состояние всех 23 пациентов (100%) основной группы и 23 пациентов (100%) контрольной группы на момент старта исследования оценивалось как среднетяжелое или тяжелое, бронхолегочный процесс находился в стадии неполной клинической ремиссии. Сатурация кислорода у всех обследованных находилась в пределах нормы (95–100%).

Динамическая оценка физического развития на протяжении 1 года наблюдения выявила, что количество пациентов, имевших средние показатели роста, существенно не изменилось как в основной, так и в контрольной группах. Рост ниже среднего и низкорослость чаще, но не значимо (p = 0,765) через 12 мес стали встречаться в обеих группах исследования (рис. 2). Количество детей со средними значениями ИМТ (SD от –1 до +1) имело тенденцию к уменьшению к концу 1 года в обеих группах (с 43,55 до 39,1%, p = 0,546). Количество

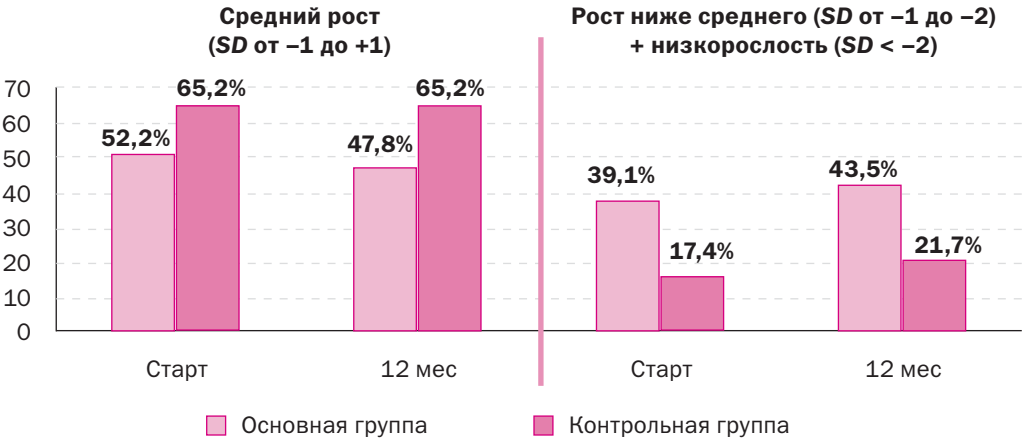


Рис. 2. Динамика роста пациентов основной и контрольной групп
Fig. 2. Growth dynamics of patients in the main and control groups

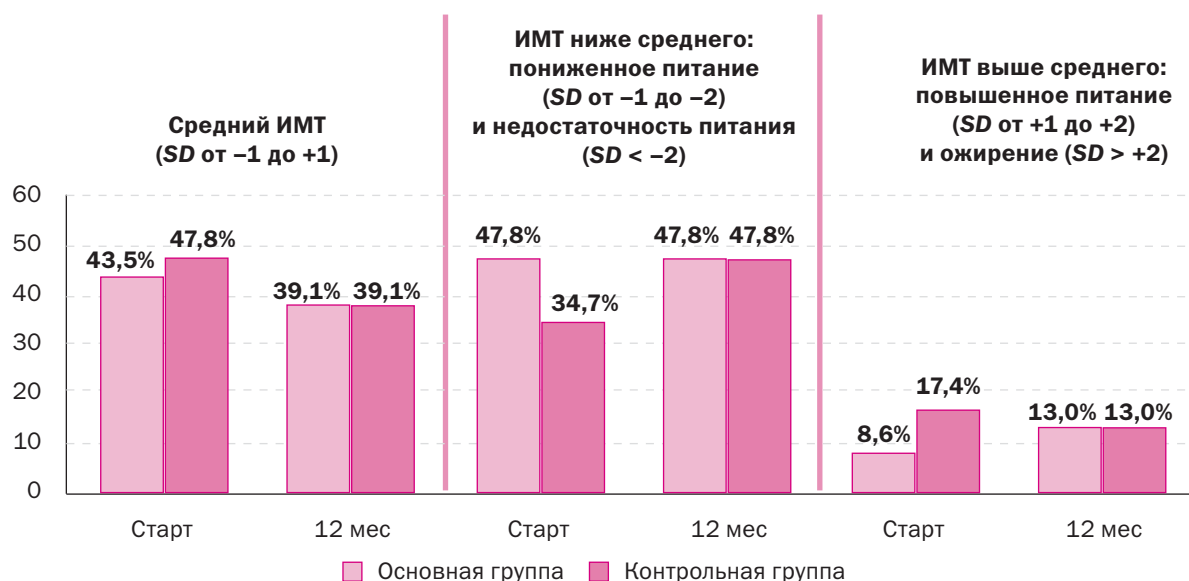


Рис. 3. Динамика ИМТ пациентов основной и контрольной групп
Fig. 3. Dynamics of BMI in patients of the main and control groups

детей с пониженным питанием (SD от -1 до -2) и недостаточностью питания (SD < -2) являлось стабильным в основной группе и незначительно ($p = 0,807$) увеличилось в контрольной группе. Дети с повышенным питанием на старте наблюдения встречались несколько чаще в контрольной, чем в основной группе ($p = 0,767$); в динамике число детей с повышенным ИМТ в основной группе увеличилось ($p = 0,224$), а в контрольной, наоборот, снизилось ($p = 0,168$) (рис. 3). Таким образом, динамика изменений в показателях физического развития в обеих группах наблюдения носила тенденциозный характер. В конечной точке исследования, через 12 мес, значимые различия в показателях физического развития между основной и контрольной группами отсутствовали.

При исследовании биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ) ни у одного из пациентов основной группы не было зафиксировано повышения активности АЛТ и АСТ > 5 верхних границ нормы или сочетания повышения АСТ > 3 и общего билирубина > 2 верхних границ нормы, потребовавшего отмены лечения препаратом [6].

При количественной оценке значений показателя АЛТ в основной группе значимые изменения через 1 год лечения не выявлены. В контрольной группе отмечено значимое повышение уровня АЛТ через 12 мес ($p = 0,036$), но при этом показатель оставался в пределах референсных значений.

Уровень АСТ как на старте наблюдения, так и через 12 мес был значимо выше в основной группе. В то же время в динамике у пациентов основной группы он не изменялся, а в контрольной группе, напротив, статистически значимо повышался ($p = 0,011$).

Отмечено значимое снижение уровня общего билирубина в основной группе (начиная уже с 3 мес приема препарата). В контрольной группе отмечен противоположный результат — выявлена тенденция к повышению общего билирубина через 12 мес мониторинга ($p < 0,073$). Через 12 мес в основной группе общий билирубин стал значимо более низким ($p < 0,016$), чем на старте.

В основной группе отмечено достоверное снижение ЩФ через 12 мес лечения ($p = 0,000$), что привело к нормализации уровня фермента. В контрольной группе уровень ЩФ не менялся и оставался выше референс-

ных значений. Показатели фермента на старте не различались, через 12 мес в основной группе отмечена тенденция к более низким значениям, чем в контроле ($p < 0,064$).

Значимые различия в показателях ГГТП на старте наблюдения и через 12 мес между группами отсутствовали. При этом определено достоверное снижение ГГТП в динамике через 12 мес в основной группе ($p < 0,001$); в контроле уровень ГГТП был стабилен (табл. 2).

При оценке доли пациентов с повышенными значениями АЛТ в динамике наблюдения, а также при сравнении контрольной и основной групп на старте и через 12 мес значимых различий выявлено не было. Количество пациентов с повышенной АСТ в обеих группах значимо не менялось; на старте частота повышенной АСТ была незначимо выше в основной группе (критерий Фишера, $p = 0,053$, $p > 0,05$), однако через 12 мес это преобладание стало достоверным (критерий Фишера, $p = 0,012$).

В основной группе на фоне лечения гипербилирубинемия отмечалась реже, в отличие от контрольной группы, где через 12 мес наблюдения выявлена тенденция к преобладанию детей с гипербилирубинемией ($p < 0,054$).

Число пациентов с высоким уровнем ЩФ через 12 мес в основной группе существенно снизилось ($p = 0,000$) и стало значимо меньше, чем в группе контроля ($p = 0,000$) (табл. 3). Таким образом, при назначении таргетной терапии относительный риск гиперфосфатаземии снижался в 5 раз (OR = 0,187 (0,063–0,557)), или на 56,6 (RD = 56,6% (28,65–73,68)).

Количество пациентов с повышенным уровнем ГГТП на старте существенно превалировало в основной группе ($p < 0,001$), в процессе лечения значимо снижалось ($p = 0,003$), в то же время к 12 мес лечения, несмотря на более низкую частоту, достоверно не отличалось от такового в группе контроля (табл. 4).

Исследование хлоридов пота проводилось только у детей основной группы: среднее содержание (M (SD)) составило 120,26 (13,99) ммоль/л, размах значений — 89,0–139,0 ммоль/л. Оценка потового теста в динамике была осуществлена только у 9 пациентов. Через 3 и 6 мес лечения M (SD) хлоридов пота обнаружило отчетливую тенденцию к снижению — соответственно

Таблица 2. Биохимические показатели у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 2. Biochemical parameters in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель, диапазон нормы	Me [Q ₁ –Q ₃]				p
	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 23		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
АЛТ (7–40 МЕ/л)	19 [17–47]	23 [16–35]	15,0 [10,0–28,0]	20,0 [13,0–26,0]	1 : 2 = 0,693 1 : 3 = 0,049 3 : 4 = 0,036 2 : 4 = 0,212
АСТ (10–40 МЕ/л)	35 [29–57]	37 [27–48]	23,0 [18,0–29,0]	24,0 [20,0–32,0]	1 : 2 = 0,369 1 : 3 = 0,003 3 : 4 = 0,011 2 : 4 = 0,004
ОБ (5,0–21,0 мкмоль/л)	7,4 [5,5–9,0]	5,5 [4,8–8,1]	7,0 [5,8–10,5]	7,8 [5,8–22,0]	1 : 2 = 0,029 1 : 3 = 0,687 3 : 4 = 0,073 2 : 4 = 0,016
ЩФ (119–193 МЕ/л)	291,2 [240,3–376,8]	177,5 [157,6–191,1]	280,0 [197,70–399,0]	243,70 [167,20–309,00]	1 : 2 = 0,000 1 : 3 = 0,248 3 : 4 = 0,176 2 : 4 = 0,064
ГГТП (5–15 МЕ/л)	17,0 [11,0–27,0]	11,0 [8,0–15,0]	11,0 [10,0–14,0]	13,0 [9,0–17,0]	1 : 2 = 0,001 1 : 3 = 0,162 3 : 4 = 0,546 2 : 4 = 0,362

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase.

Таблица 3. Связь между уровнем щелочной фосфатазы и применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор
Table 3. The association between the level of alkaline phosphatase and the usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor

Показатель	No/total (%)		p (F)	RD, % 95% ДИ	OR, % 95% ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Гиперфосфатазия (уровень ЩФ в сыворотке крови выше 193 МЕ/л)	3/23 (13)	16/23 (69,6)	0,000	56,6 28,65–73,68	0,187 0,063–0,557

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза.
Note. ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase.

Таблица 4. Количество пациентов с измененными биохимическими показателями (выше референсных значений) у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 4. The number of patients with altered biochemical parameters (above the reference values) in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель	n (%)				p (F)
	Основная группа, n = 23		Контрольная группа, n = 23		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
АЛТ (> 40 МЕ/л)	6 (26,1)	3 (13,0)	2 (8,7)	1 (4,35)	1 : 2 = 0,459 1 : 3 = 0,242 3 : 4 = 0,617 2 : 4 = 0,608
АСТ (> 40 МЕ/л)	6 (26,1)	8 (34,8)	1 (4,35)	1 (4,35)	1 : 2 = 0,749 1 : 3 = 0,095 3 : 4 = 1,0 2 : 4 = 0,021
ОБ (> 21,0 мкмоль/л)	2 (8,7)	0	2 (8,7)	4 (17,4)	1 : 2 = 0,489 1 : 3 = 1,0 3 : 4 = 0,665 2 : 4 = 0,109
ЩФ (> 193 МЕ/л)	17 (73,9)	3 (13,0)	18 (78,3)	16 (69,6)	1 : 2 = 0,000 1 : 3 = 1,0 3 : 4 = 0,738 2 : 4 = 0,000
ГГТП (> 15 МЕ/л)	14 (60,9)	4 (17,4)	3 (13,0)	7 (30,4)	1 : 2 = 0,005 1 : 3 = 0,002 3 : 4 = 0,284 2 : 4 = 0,491

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.
Note. ALT (АЛТ) — alanine aminotransferase; AST (АСТ) — aspartate aminotransferase; TB (ОБ) — total bilirubin; ALP (ЩФ) — alkaline phosphatase; gamma-GTP — gamma-glutamyltranspeptidase.

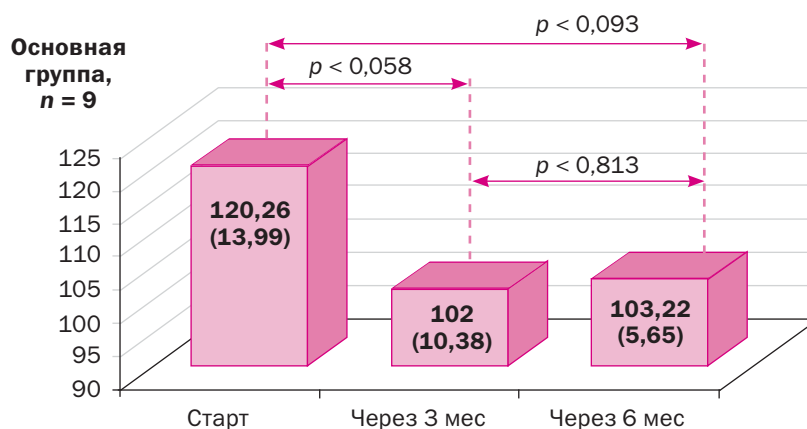
Уровень хлоридов пота в динамике, $M (SD)$, ммоль/л

Рис. 4. Уровень хлоридов пота в динамике
Fig. 4. The level of sweat chlorides in dynamics

102,0 (10,38) ммоль/л ($p < 0,058$) и 103,22 (5,65) ммоль/л ($p < 0,093$). При этом нормализации значений не произошло ни в одном случае (размах — 97,0–115,0 ммоль/л) (рис. 4).

При оценке ФВД установлено, что на старте наблюдения такие показатели, как ОФВ₁ (%), ФЖЕЛ (%), ФЖЕЛ (л) были значительно ниже в основной группе, чем в контрольной, что отражало тяжесть состояния легочной функции у детей основной группы. В динамике лечения через 12 мес в основной группе только показатель ФЖЕЛ (л) имел тенденцию к повышению ($p < 0,068$). В контрольной группе отмечалась тенденция к снижению ОФВ₁ (%) ($p < 0,067$) и ФЖЕЛ (%) ($p < 0,057$). В конечной точке исследования

в основной группе показатель ОФВ₁ (%) все же был значительно ниже ($p < 0,035$), а остальные показатели не отличались от таковых в группе контроля (табл. 5).

Анализ частоты встречаемости измененных показателей ФВД подтвердил результаты, полученные при оценке количественных данных: в динамике наблюдения в основной группе достоверно увеличилось количество детей с низким показателем ОФВ₁ в процентном измерении — с 64,7% ($n = 11$) до 94,1% ($n = 16$), $p = 0,034$. Таким образом, через 12 мес частота бронхиальной обструкции — сниженные показатели ОФВ₁ и СОС_{25–75} в процентном измерении — была значительно выше в основной группе, чем в контроле: соответственно 94,1% ($n = 16$)

Таблица 5. Показатели функции внешнего дыхания у детей основной и контрольной групп в динамике наблюдения
Table 5. Indicators of respiratory function in children of the main and control groups in the dynamics of observation

Показатель	Me [Q ₁ –Q ₃]				p
	Основная группа, n = 17		Контрольная группа, n = 21		
	Старт	Через 12 мес	Старт	Через 12 мес	
ОФВ ₁ , % (N > 80%)	55,7 [46,6–86,2]	68,7 [54,5–75,2]	77,7 [71,2–90,2]	72,25 [62,9–84,6]	1 : 2 = 0,687 1 : 3 = 0,027 3 : 4 = 0,067 2 : 4 = 0,035
ОФВ ₁ , л	1,32 [0,94–1,48]	1,4 [0,9–2,08]	1,72 [1,2–2,44]	1,69 [1,35–2,14]	1 : 2 = 0,210 1 : 3 = 0,061 3 : 4 = 0,911 2 : 4 = 0,177
ФЖЕЛ, % (N > 80%)	62,0 [52,6–89,2]	68,6 [64,5–78,6]	80,60 [72,6–95,1]	76,65 [65,95–86,10]	1 : 2 = 0,723 1 : 3 = 0,031 3 : 4 = 0,057 2 : 4 = 0,084
ФЖЕЛ, л	1,4 [1,14–1,88]	1,60 [1,15–2,18]	1,88 [1,49–2,77]	1,86 [1,58–2,54]	1 : 2 = 0,586 1 : 3 = 0,031 3 : 4 = 0,737 2 : 4 = 0,084
СОС _{25–75} , % (N > 80%)	95,1 [61,5–113,0]	78,2 [51,3–97,0]	103,5 [79,0–121,4]	90,55 [79,0–104,25]	1 : 2 = 0,177 1 : 3 = 0,256 3 : 4 = 0,126 2 : 4 = 0,158
СОС _{25–75} , л	1,45 [1,16–3,24]	1,78 [0,98–3,39]	2,67 [1,43–3,58]	2,61 [1,62–3,54]	1 : 2 = 0,214 1 : 3 = 0,256 3 : 4 = 0,455 2 : 4 = 0,397

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СОС_{25–75} — средняя объемная скорость выдоха.

Note. FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume for the first second; FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity; FEF_{25–75} (СОС_{25–75}) — forced expiratory flow rate.

и 38,1% ($n = 8$), $p = 0,000$; 58,8% ($n = 10$) и 23,8% ($n = 5$), $p = 0,029$.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы базировалось на определении панкреатической эластазы в кале. Медиана ($Me [Q_1-Q_3]$) эластазы в основной группе составила 15,0 [5,0–36,0] мкг/г, размах значений — 15,0–494,0; в контрольной — 15,0 [15,0–152,0] мкг/г, размах значений — 15,0–500,0, что в целом свидетельствовало о тяжелой степени панкреатической недостаточности у детей обеих групп. В динамике через 12 мес уровень эластазы не изменился в обеих группах: в основной составил 15,0 [15,0–84,0] мкг/г ($p < 0,198$), в контроле — 15,0 [15,0–15,0] мкг/г ($p < 0,109$).

На старте терапии тяжелая панкреатическая недостаточность отмечалась у 95,7% ($n = 22$) пациентов основной группы (размах значений составлял от 15 до 63 мкг/г максимально), что было значительно чаще, чем в контрольной группе — 73,9% ($n = 17$), $p = 0,041$.

Через 12 мес наблюдения частота тяжелой панкреатической недостаточности достоверно не изменилась в обеих группах: в основной группе отмечена тенденция к снижению — с 95,7% ($n = 22$) до 78,3% ($n = 18$), $p < 0,08$; в контрольной группе несколько повысилась — с 73,9% ($n = 17$) до 82,6% ($n = 19$), $p = 0,722$; различия между группами в конечной точке исследования отсутствовали — 78,3% ($n = 18$) и 82,6% ($n = 19$), $p = 1,0$.

Среди нежелательных явлений, наблюдаемых у 7 из 23 пациентов (30,4%), отмечались гастроинтестинальные симптомы, такие как боли спастического характера в эпигастральной и околопупочной области, проходившие самостоятельно либо купировавшиеся однократным приемом спазмолитиков.

Появление разжиженного стула у четырех пациентов (16,7%), по всей видимости, было связано с повышением в рационе питания жиров и своевременно нескорректированной дозой микросферических ферментов. Вышеуказанные жалобы купировались в течение нескольких дней на фоне использования увеличенной дозы панкреатина в виде минимикросфер и не требовали отмены таргетной терапии.

Ухудшение общего самочувствия на фоне терапии не отмечал ни один из пациентов. В 82,6% случаев (19 пациентов) отмечалось усиление кашля в первые 10–14 дней приема ивакафтор + лумакафтор, у 5 пациентов (21,7%) — обильное отхождение мокроты со сгустками в первые дни приема препарата. После 2–4 нед терапии кашель и отхождение мокроты у всех пациентов (100%) уменьшились. Нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде эпизодов повышения артериального давления не было зафиксировано ни в одном случае. При оценке состояния органа зрения совместно с офтальмологом в динамике ни у одного из пациентов не было выявлено такого осложнения терапии, как катаракта.

Одним из критериев эффективности таргетной терапии являлась оценка частоты госпитализаций, связан-

ных с обострением бронхолегочного процесса. За 12 мес наблюдения в основной группе только одному пациенту (4,3%) понадобилась госпитализация по поводу внебольничной правосторонней сегментарной пневмонии; в контрольной группе — в 11 случаях (47,83%) наблюдалось обострение бронхолегочного процесса, потребовавшего лечения в условиях стационара. Таким образом, использование таргетной терапии снижало риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации, в 11 раз, или на 43,5% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применение ивакафтор + лумакафтор показало больший клинический эффект в улучшении функционирования органов пищеварения: установлено уменьшение признаков холестаза — снижение риска гиперфосфатаземии, значимое снижение числа пациентов с высоким уровнем ГТПП; выявлена тенденция к повышению активности панкреатической эластазы; отмечен стабильный уровень активности печеночных ферментов, в отличие от группы детей без применения CFTR-модулятора, где наблюдался значимый рост показателей АЛТ и АСТ. Установлено выраженное снижение риска госпитализаций, связанное с применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор. Выявлена тенденция к снижению показателей хлоридов пота. Не отмечено существенных изменений в оценке ФВД и показателях физического развития.

Интерпретация результатов исследования

По данным зарубежных исследований, отмечена эффективность препарата ивакафтор + лумакафтор при терапии пациентов-гомозигот *F508del*/всех возрастных групп [4]. В ряде исследований [2, 5] показана положительная связь между применением ивакафтор + лумакафтор у детей с муковисцидозом и показателями роста ребенка. При проведении данного исследования не установлено отчетливого влияния препарата на интегральный показатель физического развития — ИМТ. Продemonстрировано отсутствие значимых различий в физическом развитии между группами в конечной точке исследования. В то же время выявлена тенденция к увеличению числа детей с повышенным ИМТ в группе, получавшей таргетное лечение (с 8,6 до 13,0%), в отличие от группы контроля, где количество таких детей, наоборот, снизилось (с 17,4 до 13,0%). Количество детей с пониженным питанием и недостаточностью питания в основной группе не менялось, а в контрольной группе увеличилось с 34,7 до 47,8%. Не исключено, что при продолжении лечения указанные тенденции в изменении массы тела и роста будут трансформироваться в закономерность.

Опубликованные ранее результаты, полученные в ходе проспективного лонгитюдного многоцентрового исследования на основе данных Регистра пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации, свиде-

Таблица 6. Связь между частотой госпитализаций и применением CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор
Table 6. The association between the frequency of hospitalizations and the usage of the CFTR modulator ivacaftor/lumacaftor

Показатель	No/total (%)		p (F)	RD, % 95% ДИ	OR, % 95% ДИ
	Основная группа	Контрольная группа			
Число обострений бронхолегочного процесса, потребовавших госпитализации	1/23 (4,4)	11/23 (47,8)	0,001	43,5 18,52–63,02	11 1,543–78,395

тельствуют о том, что применение препарата ивакафтор + лумакафтор способствует достоверному повышению ОФВ₁, при этом ФЖЕЛ достоверно не изменяется [5]. Результаты настоящего исследования по оценке ФВД явились неоднозначными и лишь частично совпадающими с мнениями авторитетных специалистов [5]. Так, в конечной точке исследования — через 12 мес — не было получено значимых различий между группами, получавшими и не получавшими таргетный препарат, по показателям ОФВ₁, ФЖЕЛ, СОС_{25–75}. Частично этот результат можно объяснить возрастом начала терапии, более тяжелым поражением системы органов дыхания у детей, являющихся гомозиготными носителями мутации *F508del* гена *CFTR*, которым была назначена терапия ивакафтор + лумакафтор, — более низким уровнем показателей бронхиальной проводимости и жизненной емкости легких на старте.

В то же время необходимо отметить, что пациенты контрольной группы по своему генотипу являлись компаунд-гетерозиготами (*F508del* и другие известные патогенные варианты), что, возможно, объясняет меньшую степень поражения органов дыхания у данных детей на старте наблюдения.

О большей тяжести состояния свидетельствуют и значения панкреатической эластазы, которая значительно чаще была снижена до уровня тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (< 100 мкг/г) в основной группе, чем в контрольной. Однако через 12 мес частота тяжелой панкреатической недостаточности в группах не различалась. Данный результат позволяет предположить положительное влияние препарата у детей основной группы и может свидетельствовать о неуклонном прогрессировании поражения поджелудочной железы в течение 12 мес при отсутствии приема CFTR-модулятора ивакафтор + лумакафтор в контрольной группе.

Оценка показателей потового теста на фоне терапии обнаружила лишь отчетливую тенденцию к снижению при отсутствии нормализации значений, то есть достижения показателя до 80 ммоль/л, у всех обследованных.

Одной из ключевых целей применения ивакафтор + лумакафтор является снижение частоты легочных обострений и замедление прогрессирования заболевания [6].

Результаты данного исследования позволяют отметить, что использование таргетной терапии значительно снижало риск обострений бронхолегочного процесса, требовавших госпитализации (RD = 43,5% (18,52–63,02)). Несмотря на то, что в данном исследовании не получено результатов, подтверждающих улучшение показателей ФВД на фоне проведения таргетной терапии, снижение числа обострений у пациентов основной группы позволяет говорить, что наряду с основным эффектом CFTR-модулятора — снижением вязкости мокроты — существует опосредованный эффект препарата ивакафтор + лумакафтор — уменьшение активности воспалительного процесса, вносящий определенный вклад в улучшение клиренса воздухоносных путей у пациентов с муковисцидозом.

В ряде зарубежных исследований отмечены положительные эффекты в отношении снижения сыровоточных уровней АЛТ, АСТ и ГГТП после начала приема ивакафтор + лумакафтор [7, 11]. Результаты данного исследования частично согласуются с этими выводами. Показатели АЛТ и АСТ были стабильны на протяжении года у пациентов основной группы, в контроле, напротив, отмечен динамический подъем значений АЛТ и АСТ через 12 мес наблюдения. Отсутствие повышения уровня трансаминаз в основной группе позволило пациентам получать

препарат в необходимой дозировке в течение всего времени наблюдения. Значимая нормализация показателей холестаза (ЩФ, ГГТП) произошла у пациентов основной группы в течение 12 мес получения ивакафтор + лумакафтор. У пациентов контрольной группы, напротив, в течение всего времени наблюдения сохранялась стойкая гиперфосфатаземия.

В качестве факторов, ограничивающих интерпретацию результатов исследования, следует отметить несопоставимость генетических вариантов у основной и контрольной групп, затруднения в проведении исследования ФВД и оценке полученных результатов у детей дошкольного возраста. Несопоставимость генетических вариантов мутаций гена *CFTR* противоречит правилам проведения сравнительного анализа по типу исследования «случай – контроль», предполагающего идентичность исходного показателя. В данном исследовании генотипы в обеих группах являются неидентичными.

С другой стороны, этическая сторона вопроса, не позволяющая лишить возможности проведения таргетной терапии детей-гомозигот по мутации *F508del*, определила выбор детей контрольной группы с другим генотипом, не имеющих показаний для назначения препарата ивакафтор + лумакафтор.

В данный момент исследование продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными показателями для оценки эффективности таргетной терапии при муковисцидозе, которые изучаются в клинических исследованиях, в том числе многоцентровых, являются изменения ФВД, результаты потового теста, биохимические показатели, динамика физического развития, отражающая состояние нутритивного статуса ребенка. В данном исследовании проведен сравнительный анализ динамики клинических, лабораторных и инструментальных показателей между детьми с муковисцидозом, получавшими и не получавшими CFTR-модулятор ивакафтор + лумакафтор.

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении риска — в 11 раз (ОР [95% ДИ] = 11 [1,543–78,395]) — госпитализаций, связанных с обострением бронхолегочного процесса, на фоне применения препарата ивакафтор + лумакафтор; положительном влиянии таргетной терапии на функционирование органов пищеварения в виде снижения показателей синдрома холестаза — нормализации ЩФ, ГГТП, уменьшения гипербилирубинемии, стабилизации уровня показателей печеночных ферментов, улучшения показателей внешней секреторной функции поджелудочной железы. Кроме того, установлена тенденция к снижению показателей хлоридов пота и увеличению количества детей с повышенными значениями ИМТ.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность сотрудникам ГАУЗ СО «ОДКБ» за совместное динамическое наблюдение пациентов групп исследования: руководителю Областного детского центра муковисцидоза ГАУЗ СО «ОДКБ» И.П. Шуляк; заведующей педиатрическим отделением ГАУЗ СО «ОДКБ» Л.И. Бахаревой; врачу-пульмонологу педиатрического отделения ГАУЗ СО «ОДКБ» О.А. Бегляниной.

EXPRESSION OF APPRECIATION

The team of authors expresses gratitude to the staff of the GAU SB "CSTO" for the joint dynamic observation of patients of the study groups: I.P. Shulyak, head of the Regional Children's Center for Cystic Fibrosis of the GAU SB

"CSTO"; L.I. Bakhareva, head of the pediatric department of the GAU SB "CSTO"; O.A. Beglyanina, pulmonologist of the pediatric department of the GAU SB "CSTO".

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.О. Васенёва — концепция и дизайн исследования, формирование групп наблюдения, клиническое ведение пациентов, проведение оценки клинко-анамнестических и лабораторных характеристик, организация забора биологического материала, формирование электронной базы данных, участие в написании текста рукописи, проведение статистической обработки с последующей интерпретацией полученных результатов, участие в редактировании текста статьи для публикации.

И.В. Вахлова — концепция и дизайн исследования, формирование групп наблюдения, консультирование пациентов, проведение оценки клинко-анамнестических и лабораторных характеристик, участие в написании текста рукописи, проведение статистической обработки с последующей интерпретацией полученных результатов, участие в редактировании текста статьи для публикации.

О.Ю. Аверьянов — организация диспансерного наблюдения пациентов на базе детского консультативно-диагностического центра ГАУЗ СО «ОДКБ» «Областного центра муковисцидоза».

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Yuliya O. Vasenyova — the concept and design of the study, the formation of observation groups, clinical management of patients, assessment of clinical and anamnestic and laboratory characteristics, organization of biological material

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. — 2021. — 225 с. [Kistoznyi fibroz (mukovitsidoz): Clinical guidelines. 2021. 225 p. (In Russ). Доступно по: <https://mukoviscidoz.org/doc/%D0%9A%D0%A0372.pdf>. Ссылка активна на 05.07.2024.
2. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. — 2019. — Т. 29. — № 2. — С. 235–238. — doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238> [Amelina EL, Krasovskiy SA, Shumkova GL, Krylova NA. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. Russian Pulmonology. 2019;29(2):235–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>]
3. Kuk K, Taylor-Cousar JL. Lumacaftor and ivacaftor in the management of patients with cystic fibrosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis*. 2015;9(6):313–326. doi: <https://doi.org/10.1177/1753465815601934>
4. Sagel SD, Khan U, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Lumacaftor/Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. A Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):75–83. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-144OC>
5. Кондратьева Е.И., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю. и др. Эффективность таргетной терапии ивакафтор+лумакафтор у детей при муковисцидозе (12-месячное наблюдение) // Архив педиатрии и детской хирургии. — 2023. — Т. 1. — № 1. — С. 50–58. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58> [Kondratieva EI, Odinaeva ND, Voronkova AYU, et al. Efficacy of targeted therapy with lumacaftor/ivacaftor in children with cystic fibrosis (12-month follow-up). *Archives of Pediatrics and*

sampling, formation of an electronic database, writing, statistical processing with subsequent interpretation of the results obtained, editing.

Irina V. Vakhlova — the concept and design of the study, the formation of observation groups, patient counseling, assessment of clinical, anamnestic and laboratory characteristics, writing, statistical processing with subsequent interpretation of the results obtained, editing.

Oleg Yu. Averyanov — organization of dispensary observation of patients on the basis of the children's consultative and diagnostic center of the Autonomous Public Health Care Institution in the Sverdlovsk Region "RCCH" "Regional Center of cystic fibrosis".

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Ю.О. Васенёва

<https://orcid.org/0009-0002-8869-108X>

И.В. Вахлова

<https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Pediatric Surgery. 2023;1(1):50–58. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-1-1-50-58>

6. Таргетная терапия кистозного фиброза (муковисцидоза): методические рекомендации. — 2023. — 90 с. [Targetnaya terapiya kistoznogo fibroza (mukovitsidoza): Guidelines. 2023. 90 p. (In Russ).] Доступно по: https://ostrovaru.com/wp-content/uploads/2023/07/targetnaya_terapiya_mv_metodrekom_2023.pdf. Ссылка активна на 05.07.2024.

7. Levitte S, Fuchs Y, Wise R, Sellers ZM. Effects of CFTR modulators on serum biomarkers of liver fibrosis in children with cystic fibrosis. *Hepatol Commun*. 2023;7(2):e0010. doi: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000010>

8. Kondratyeva E, Efremova A, Melyanovskaya Y, et al. Evaluation of the Complex p.[Leu467Phe;Phe508del] CFTR Allele in the Intestinal Organoids Model: Implications for Therapy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10377. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231810377>

9. Chevalier B, Hinzpeter A. The influence of CFTR complex alleles on precision therapy of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19(Suppl 1):S15–S18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.12.008>

10. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации. — М.; 2017. — 54 с. [Otsenka fizicheskogo razvitiya detei i podrostkov: Guidelines. Moscow; 2017. 54 p. (In Russ).] Доступно по: https://depzdrav.tomsk.gov.ru/uploads/ckfinder/290/userfiles/files/15-2_10_2-8090%20%D0%BE%D1%82%2023_11_2017.pdf?ysclid=ly8kvdacgu44900707. Ссылка активна на 05.07.2024.

11. Drummond D, Dana J, Berteloot L, et al. Lumacaftor-ivacaftor effects on cystic fibrosis-related liver involvement in adolescents with homozygous F508 del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2022;21(2):212–219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.07.018>

Статья поступила: 04.03.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 04.03.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Васенёва Юлия Олеговна [Yuliya O. Vasenyova, MD]; адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3, Repina Str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 214-86-52; **e-mail:** yulya.vasenyova@yandex.ru

Вахлова Ирина Вениаминовна, д.м.н., профессор [Irina V. Vakhlova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vachlova-61@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8073-3185

Аверьянов Олег Юрьевич [Oleg Yu. Averyanov, MD]; e-mail: averianovoy@mis66.ru

Н.Г. Астафьева¹, А.А. Баранов^{2, 3}, Е.А. Вишнева^{3, 4}, Н.А. Дайхес⁵, А.В. Жестков¹, Н.А. Ильина⁶, О.В. Карнеева⁵, Е.П. Карпова⁷, И.А. Ким⁵, А.И. Крюков^{4, 8}, О.М. Курбачева^{6, 9}, Р.Я. Мешкова¹⁰, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 4}, Н.М. Ненашева⁷, Г.А. Новик¹¹, Е.М. Носуля⁸, К.С. Павлова⁶, А.Н. Пампура⁴, В.М. Свистушкин³, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 4}, М.Р. Хаитов⁶, К.Е. Эфендиева^{2, 4}

¹ СГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ НМИЦО, Москва, Российская Федерация

⁶ ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁷ РМАПО, Москва, Российская Федерация

⁸ НИКИО им. Л.И. Свержевского, Москва, Российская Федерация

⁹ МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Российская Федерация

¹¹ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», президент Союза педиатров России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** lsnamazova@yandex.ru

В статье представлены современные подходы к диагностике и терапии пациентов с аллергическим ринитом. Документ был разработан профессиональной ассоциацией детских специалистов — Союзом педиатров России — совместно с ведущими специалистами Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов и регулярно актуализируется с учетом последних данных по эффективности и безопасности различных медицинских вмешательств.

В статье изложены сведения об эпидемиологии аллергического ринита, приведены характерные диагностические признаки заболевания, позволяющие максимально своевременно установить правильный диагноз и с учетом персонализированного подхода назначить эффективную терапию.

Ключевые слова: аллергический ринит, клинические рекомендации, диагностика, АСИТ, дети

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.А., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., Курбачева О.М., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Новик Г.А., Носуля Е.М., Павлова К.С., Пампура А.Н., Свистушкин В.М., Селимзянова Л.Р., Хаитов М.Р., Эфендиева К.Е. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):320–343. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) — заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, бронхиальная астма (БА) [1–7].

АР рассматривается как фактор риска развития БА [4–7]. Неконтролируемый АР среднетяжелого течения приводит к снижению контроля над симптомами БА [5–8].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Основными этиологическими факторами АР являются:

- пыльца растений;
- аллергены клещей домашней пыли (видов *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*);
- эпидермальные аллергены (кошки, собаки, лошади и т.д.);
- грибковые аллергены (плесневых грибов);
- другие аллергены домашней пыли (библиотечной пыли, тараканов).

АР, обусловленный сенсibilизацией (повышенной чувствительностью) к аллергенам ветроопыляемых растений, носит название поллиноза, или сенной лихорадки. Для каждого региона существует свой календарь пыления (цветения) растений, который зависит от климато-

географических особенностей. Для средней полосы России выделяют три основных периода цветения аллергенных растений: весенний (апрель-май) связан с пылением деревьев (береза, ольха, орешник, дуб и др.); ранний летний (июнь — середина июля) связан с цветением злаковых или луговых трав (тимофеевка, овсяница, ежа, райграс, костер, рожь, мятлик и др.); поздний летний — осенний (середина июля — сентябрь) связан с цветением сорных — сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия, цикламена), крапивных (крапива) и маревых (лебеда) — растений.

Хотя споры грибов и аллергены клещей домашней пыли относятся к круглогодичным аллергенам, их количество в окружающем воздухе также зависит от времени года. Таким образом, персистирующий АР может иметь волнообразное течение и сопровождаться сезонными вспышками.

Профессиональный АР наблюдается у лиц, постоянно контактирующих по роду своей деятельности с разными аллергенами, например с мукой, медикаментами, пухом, пером, животными, латексом и другими аллергенами (встречается у зоотехников, ветеринаров, работников хлебозаводов, фармацевтов, медицинских работников и др.).

Пищевая аллергия редко встречается у пациентов с АР, не сопровождающимся другими симптомами. С другой стороны, ринит — это частый симптом пищевой аллергии у пациентов с поражением различных

органов. У пациентов с поллинозом часто развиваются нежелательные реакции после приема растительных продуктов. Они связаны с тем, что у пыльцевых и пищевых аллергенов имеются общие эпитопы, перекрестно реагирующие с IgE. Тяжесть симптомов такой пыльцево-пищевой аллергии варьирует от развития местных реакций в виде орального аллергического синдрома (покалывание во рту, глотке, местный отек в полости рта) до тяжелой системной анафилаксии.

АР по механизму развития относится к аллергическим реакциям немедленного типа (IgE-опосредованная реакция) [9].

Попадая в организм, аллерген фрагментируется в антигенпрезентирующих клетках до упрощенных пептидов, которые затем представляются с помощью белков главного комплекса гистосовместимости этих клеток Т-хелперам 2-го типа (Th2-клеткам). Th2-клетки, в свою очередь, активизируясь, продуцируют ряд цитокинов, в частности интерлейкин (IL) 4 (и/или альтернативную молекулу — IL-13), IL-5, -6, -10, а также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40 (CD40L, или CD154), что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE. Образовавшийся аллерген-специфический IgE фиксируется на имеющих к нему очень высокое сродство специализированных рецепторах FcεRI, расположенных на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани и базофилах, а также на низкоаффинных FcεRII,

Natal'ya G. Astaf'eva¹, Aleksander A. Baranov^{2, 3}, Elena A. Vishneva^{3, 4}, Nikolay A. Daykhes⁵, Aleksander V. Zhestkov¹, Natal'ya A. Il'ina⁶, Olga V. Karneeva⁵, Elena P. Karpova⁷, Irina A. Kim⁵, Andrey I. Kryukov^{4, 8}, Oksana M. Kurbacheva^{6, 9}, Raisa Ya. Meshkova¹⁰, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 4}, Natal'ya M. Nenasheva⁷, Gennagiy A. Novik¹¹, Evgeniy M. Nosulya⁸, Kseniya S. Pavlova⁶, Aleksander N. Pampura⁴, Valeriy M. Svistushkin³, Liliya R. Selimzyanova^{2, 3, 4}, Musa R. Khaitov⁶, Kamilla E. Efendieva^{2, 4}

¹ Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

⁶ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

⁷ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

⁸ L.I. Sverzhewskiy Scientific and Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

⁹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russian Federation

¹¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Allergic Rhinitis

The article presents modern approaches to the diagnosis and therapy of patients with allergic rhinitis. The document was developed by the professional association of pediatric specialists — the Union of Pediatricians of Russia — together with leading specialists of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, the National Medical Association of Otorhinolaryngologists and is regularly updated taking into account the latest data on the effectiveness and safety of various medical interventions. The article provides information about the epidemiology of allergic rhinitis, provides characteristic diagnostic signs of the disease, allowing for establishment as timely as possible of a correct diagnosis and, taking into account a personalized approach, prescribe effective therapy.

Keywords: allergic rhinitis, clinical guidelines, diagnosis, ACIT, children

For citation: Astaf'eva Natal'ya G., Baranov Aleksander A., Vishneva Elena A., Daykhes Nikolay A., Zhestkov Aleksander V., Il'ina Natal'ya A., Karneeva Olga V., Karpova Elena P., Kim Irina A., Kryukov Andrey I., Kurbacheva Oksana M., Meshkova Raisa Ya., Namazova-Baranova Leyla S., Nenasheva Natal'ya M., Novik Gennagiy A., Nosulya Evgeniy M., Pavlova Kseniya S., Pampura Aleksander N., Svistushkin Valeriy M., Selimzyanova Liliya R., Khaitov Musa R., Efendieva Kamilla E. Current Clinical Guidelines for the Management of Patients with Allergic Rhinitis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):320–343. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>

экспрессирующихся на поверхности В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и, возможно, Т-лимфоцитов. При повторном поступлении аллерген связывается IgЕ-антителами, что вызывает цепь биохимических превращений мембранных липидов (патохимическую фазу), следствием которых является секреция медиаторов, таких как гистамин, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландина D2, сульфидопептидных лейкотриенов C4, D4, E4), фактора активации тромбоцитов, и активация плазменных кининов [2, 9].

Медиаторы, возбуждая рецепторы органов-мишеней, индуцируют патофизиологическую фазу атопической реакции: повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена (симптомы: зуд, чихание, водянистые выделения из носа). Подготовка миграции клеток из сосудов в ткань обеспечивается изменением кровотока в микрососудах и экспрессией молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах. Последовательное участие в процессе молекул адгезии и хемокинов приводит к инфильтрации тканей базофилами, эозинофилами, Т-лимфоцитами, тучными клетками, клетками Лангерганса. После активации они также секретуют проаллергические (провоспалительные) медиаторы, что формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции (через 4–6 ч, симптомы: заложенность носа, назальная гиперреактивность, аносмия) [2, 9].

Для накопления в ткани лимфоцитов требуется довольно продолжительное время, поэтому цитокины Т-лимфоцитов (Th2-профиля) вовлекаются в процесс поддержания аллергического воспаления только на заключительных этапах. Принято считать, что изменения в клеточном составе за счет поступления эозинофилов, базофилов, Th2-клеток и поддержания активности тучных клеток во время поздней фазы аллергического ответа имеют отношение к сдвигу общей реактивности слизистой оболочки носа. На таком измененном фоне последующие воздействия аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы (праймирующий эффект). Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у пациентов с АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным неспецифическим раздражающим воздействиям (резкие запахи, изменение температуры окружающей среды и т.п.). В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения [2, 9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России — 10–24% [1–8, 10–16]. Обращают на себя внимание низкий уровень обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания и поздняя диагностика. Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни — в дошкольном или подростковом возрасте.

По данным Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC), средняя распространенность симптомов АР

среди 6–7-летних детей составляет 8,5% (1,8–20,4%) и 14,6% (1,4–33,3%) — среди 13–14-летних детей [17].

По результатам исследования, проведенного согласно протоколу Глобальной сети по аллергии и астме в Европе (Global Allergy and Asthma European Network; GA2LEN) с участием России в 2008–2009 гг., распространенность симптомов АР у подростков 15–18 лет составила 34,2%. При углубленном обследовании в 10,4% случаев диагноз АР был подтвержден у 10,8% детей, имевших симптомы по итогам опроса, и у 9,7% подростков, не указавших на данные проявления [18, 19]. В то же время, по данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость АР подростков 15–17 лет составляла 0,6%; при этом к 2021 г. показатель составил 0,86%, что, несмотря на некоторый рост, свидетельствует о сохранении тенденции к гиподиагностике болезни [19].

АР часто ассоциирован с БА, которая выявляется у 15–38% пациентов с АР [1, 2, 4–8, 11–25]. В то же время 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР [1–8, 11–25].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений

J30.2 Другие сезонные аллергические риниты

J30.3 Другие аллергические риниты

J30.4 Аллергический ринит неуточненный

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от этиологического фактора выделяют сезонный (САР), круглогодичный/бытовой (КАР) или профессиональный АР.

По характеру течения выделяют:

- интермиттирующий АР — симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году;
- персистирующий АР — симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед в году.

По степени тяжести:

- легкая степень — у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон;
 - средняя степень — симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента;
 - тяжелая степень — симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом; значительно нарушается ночной сон.
- По стадии заболевания:
- обострение;
 - ремиссия.

Формулировка диагноза включает указание спектра аллергенов, к которым выявлена повышенная чувствительность.

Отдельной формой является локальный АР. При локальном АР имеются характерные симптомы АР, четкая связь обострения заболевания с контактом с аллергеном при отрицательных результатах стандартных методов аллергодиагностики (кожных проб и специфических IgЕ в сыворотке крови). При локальном АР специфические IgЕ к причинно-значимому аллергену определяются в назальном секрете (недоступно для России), а также отмечаются положительные провокационные назальные тесты с причинно-значимым аллергеном [26].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

АР проявляется следующими основными симптомами:

- заложенность носа (обструкция), характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса;
- ринорея (водянистые выделения из носа);
- чихание (нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно);
- зуд, реже — чувство жжения в носу (иногда сопровождается зудом неба и глотки); зуд носа может проявляться характерным симптомом — «аллергическим салютом» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх), в результате чего у части пациентов появляются поперечная носовая складка, расчесы, царапины на носу;
- снижение обоняния (на поздних стадиях ринита).

Дополнительные симптомы АР развиваются вследствие обильного выделения секрета из носа, нарушения дренирования околоносовых пазух и проходимости слуховых труб:

- раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа;
- носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания и травматичного туалета носа;
- боль в горле, покашливание (проявления сопутствующего аллергического фарингита, ларингита);
- боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха (проявления аллергического тубоотита).

Общие неспецифические симптомы, наблюдаемые при АР:

- слабость, недомогание, раздражительность;
- головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания;
- нарушение сна, подавленное настроение;
- редко — повышение температуры.

АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, атопическая БА [1–8, 11–25, 27].

Симптомы АР варьируемы по времени и интенсивности, при этом прослеживаются связь между воздействием причинно-значимого аллергена и развитием симптомов (сезонные обострения, обусловленные пылением аллергенных растений, или обострение после контакта с домашними животными), а также эффект элиминации — уменьшение проявлений вплоть до полного исчезновения симптомов в отсутствие воздействия аллергена.

Пациенты с САР нередко отмечают синдром перекрестной пищевой непереносимости (оральный аллергический синдром — при употреблении в пищу в основном свежих фруктов и овощей, орехов и семян), симптомы которого имеют различные клинические проявления — от легкого зуда во рту до развития анафилаксии.

АР является фактором риска развития БА [4–7, 11–25, 28]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Установлены факты, указывающие на взаимосвязь АР и БА:

- высокая частота встречаемости (в 15–60% случаев) БА и АР у одних и тех же пациентов [11–25, 28];
- повышение реактивности бронхов к ацетилхолину и его производным и к причинно-значимому аллергену при проведении провокационных ингаляционных тестов, что отмечается у пациентов с АР, протекающим без приступов удушья [29, 30];
- в период обострения АР у пациентов отмечается снижение показателей проходимости бронхов [29, 30];

- повышенное содержание аллерген-специфических IgE-антител в назальном смыве у пациентов с БА, у которых нет клинических признаков АР [26, 30];
- введение причинно-значимого аллергена и медиаторов воспаления в полость носа вызывает нарушение бронхиальной проходимости у пациентов, страдающих БА [4, 29, 30];
- у пациентов, длительно страдающих патологией носа и околоносовых пазух, нередко впоследствии развивается БА [4–30].

Существование взаимосвязи АР и БА является важнейшим обоснованием для своевременного проведения рациональной терапии пациентов с АР, в частности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Показано, что риск формирования БА у пациентов с АР существенно снижается при многолетнем проведении АСИТ [31–38].

ДИАГНОСТИКА

Согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций. Для многих тезисов они будут низкими по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

Диагноз АР устанавливается на основании анализа аллергологического анамнеза, характера клинических симптомов и результатов специфического аллергологического обследования пациента [1–7].

Критерии установления диагноза/состояния:

- наличие характерных жалоб — ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы два из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа;
- наличие анамнестических данных, указывающих на возникновение жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном;
- наличие других аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, синдром перекрестной пищевой непереносимости, атопический дерматит);
- наличие положительных результатов аллергологического обследования.

Обследование, лечение и динамическое наблюдение пациента с АР должно проводиться параллельно врачами двух специальностей: врачами-оториноларингологами и врачами аллергологами-иммунологами, что позволяет обеспечить оптимальный комплексный подход к терапии заболевания.

Врач-оториноларинголог проводит визуальную оценку полости носа, переднюю риноскопию, эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, проводит дифференциальную диагностику АР с другими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух, выявление осложненных форм АР, определяет наличие анатомических нарушений в полости носа и показания к хирургическому лечению таких пациентов.

Врач-аллерголог-иммунолог определяет тактику аллергообследования, проводит постановку кожных и провокационных тестов, интерпретацию результатов аллергообследования, исключает или подтверждает наличие БА, определяет целесообразность проведения АСИТ, проводит АСИТ.

ЖАЛОБЫ И АНАМНЕЗ

У пациента с подозрением на АР необходимо собрать анамнез и жалобы при болезнях верхних дыхательных путей с целью подтверждения диагноза, определения степени тяжести и выявления факторов, которые могут повлиять на выбор тактики лечения [1, 2, 4, 6, 7].

Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Характерными являются ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы два из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. Наличие всех симптомов не обязательно.

У пациентов с КАР ведущими симптомами являются заложенность носа, выраженное затруднение носового дыхания, выделения из носа слизистого характера. У пациентов с САР наиболее частые симптомы — приступообразное чихание, зуд в носу и ринорея. Помимо классических симптомов АР, нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, глазные симптомы. Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, БА, атопический дерматит) у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений.

ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Всем пациентам — как при подозрении на АР, так и при установленном диагнозе — рекомендовано проводить физикальное обследование, включающее в себя визуальное исследование верхних дыхательных путей, общетерапевтический визуальный осмотр и общетерапевтическую аускультацию с целью определения клинико-динамических особенностей заболевания, выявления признаков сопутствующей аллергопатологии (БА, аллергический конъюнктивит, атопический дерматит) и создания ориентиров в определении тяжести состояния [1, 2, 4, 6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Характерны внешние признаки ринита: затруднение носового дыхания, приоткрытый рот, темные круги под глазами. Могут наблюдаться слизистое, слизисто-гнойное отделяемое из носа (в случае присоединения вторичной инфекции), мацерация кожи над верхней губой и в области крыльев носа, отечность лица, «аллергический салют» (потирание ладонью кончика носа).

Рекомендуется всем пациентам при первичном обращении исходно и через 2–4 нед после назначения терапии оценить уровень контроля над симптомами АР и функциональный статус пациента с помощью нормального теста «дыхание с закрытым ртом» и визуальной аналоговой шкалы (формы 1 и 2) с целью определения степени тяжести, объема терапии, а в динамике — с целью оценки эффективности назначенной ранее терапии и целесообразности ее изменения [39–43]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам с выраженными симптомами в период обострения АР или перед проведением АСИТ показано

проведение исследования общего (клинического) анализа крови с целью выявления возможного повышения уровня эозинофилов [1, 2] или выявления маркеров инфекционного воспаления с целью дифференциальной диагностики с другой патологией либо выявления осложнений для определения тактики терапии или с целью исключения противопоказаний для проведения АСИТ [44]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Повышение уровня эозинофилов возможно в период обострения АР. Вместе с тем, эозинофилия периферической крови может иметь другие причины (паразитарные инвазии, грибковая инфекция и др.). Нормальный уровень эозинофилов периферической крови не является доказательством отсутствия аллергического заболевания. Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет прием некоторых медикаментов (прием антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и глюкокортикоидов системного действия может приводить к снижению уровня эозинофилии периферической крови).

Повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) является поводом для поиска очага инфекционного воспаления, в первую очередь, острого риносинусита [7].

Пациентам с выраженными симптомами в период обострения АР рекомендуется рассмотреть проведение цитологического исследования смывов с верхних дыхательных путей с целью выявления эозинофилии носового секрета при первичной диагностике АР, в том числе для дифференциальной диагностики с другим хроническим ринитом и для контроля эффективности терапии [7, 45–48]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более. Вместе с тем, эозинофилия по результатам цитологического исследования назального секрета может иметь другие причины (эозинофильный неаллергический ринит (НАР), полипозный риносинусит и др.). Необходимо также учитывать, что на данный параметр влияет прием некоторых медикаментов: прием антигистаминных средств системного и местного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), глюкокортикоидов (системного действия) и кортикостероидов (местного действия, назальные препараты) может приводить к снижению уровня эозинофилов по результатам цитологического исследования носового секрета. Также у пациентов возможны сезонные изменения цитологии назального секрета [7, 45–48].

В силу неинформативности не рекомендуется пациентам с АР проводить исследование уровня сывороточного иммуноглобулина Е в крови для диагностики аллергического процесса [49–52]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Нормальный или повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови не является доказательством отсутствия или наличия аллергического заболевания, в том числе АР [49–52]. Нормальный уровень общего IgE может сочетаться с повышенным уровнем специфических IgE к причинно-значимым аллергенам, в то же время повышенный уровень общего IgE может наблюдаться в отсутствие сенсибилизации и атопии (иными причинами повышенного уровня общего IgE могут быть паразитарная инвазия, грибковая инфекция, онкопатология, гипер-IgE-синдром и др.).

Визуальная аналоговая шкала с алгоритмом оптимизации фармакологического лечения
аллергического ринита [39–41]

Название на русском языке: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) с алгоритмом для оптимизации фармакологического лечения аллергического ринита

Оригинальное название: Visual analog scale (VAS) and Step-up algorithm in untreated patients using the VAS

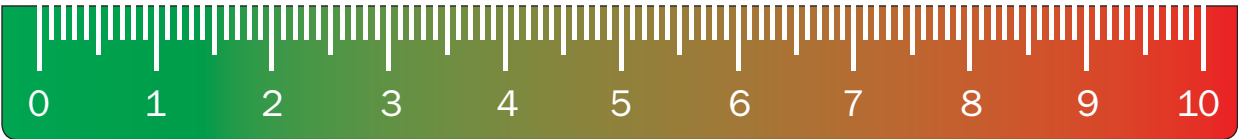
Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: Оценка выраженности симптомов аллергического ринита в процессе терапии

Содержание (шаблон):

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой горизонтальную градуированную линию длиной 10 см (100 мм), на которой пациент отмечает вертикальной чертой оценку влияния болезни на свое самочувствие, выраженную в баллах от 0 (0 мм) до 100 (100 мм), где 0 — это отсутствие жалоб и симптомов, а 100 — максимально выраженные проявления болезни. Далее расстояние до вертикальной черты измеряется в миллиметрах и выражается в баллах.



▼ В целом насколько симптомы аллергического ринита беспокоят вас сегодня? ▼



Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)

Ключ (интерпретация): Результаты от 0 до 50 свидетельствуют о контролируемом течении АР, от 50 и выше — о неконтролируемом течении АР

Пояснения: Для выбора степени терапии можно использовать результаты ВАШ согласно предложенному алгоритму. Предложенный алгоритм предполагает поэтапное лечение и учитывает предпочтения пациентов в зависимости от результатов ВАШ. Если сохраняются глазные симптомы, предполагается добавление препаратов для лечения аллергического конъюнктивита.



Пошаговый алгоритм терапии пациентов, получавших лечение ранее,
с использованием ВАШ (подростки и взрослые) [21]

Критерии контроля аллергического ринита [43]

Название на русском языке: **Критерии контроля аллергического ринита**

Оригинальное название: **Practical assessment of rhinitis control**

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): **Интегральная оценка с учетом субъективных и объективных параметров**

Назначение: **Оценка контроля над симптомами аллергического ринита**

Содержание (шаблон):

Критерии контроля ринита	Контролируемый
Симптомы	Нет симптомов (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд, назальный затек)
Качество жизни	Нет нарушений сна Нет нарушений дневной активности (учеба, работа, занятия в свободное время)
Объективные измерения	Нормальный тест «дыхание с закрытым ртом»* Если доступны, объективные тесты для оценки нормальной назальной проходимости (передняя активная риноманометрия)
• Критерии оцениваются за последние 4 нед до консультации • Следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний (астма, синусит, синдром ночного апноэ), поскольку их обострения могут повлиять на контроль ринита • Повышение потребности в препаратах скорой помощи указывает на утрату контроля • Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и может быть рассмотрена терапия step-up • Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед	

* Пациента просят закрыть рот и дышать исключительно через нос в течение 30 с.

Ключ (интерпретация): **Любое отклонение от этих критериев указывает на утрату контроля, и может быть рассмотрена терапия step-up. Решение о терапии step-down следует принимать, оценивая клинически бессимптомный период времени (контроль симптомов ринита) в результате предшествующей терапии в течение последних 4 нед**

Детям с 12 лет и взрослым с тяжелым течением АР рекомендовано проводить исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови перед назначением омализумаба для определения терапевтической дозы препарата и выбора режима терапии [53–57]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Дозозависимый эффект омализумаба реализуется при максимальном связывании свободного IgE. Расчет дозы омализумаба и определение режима терапии осуществляют индивидуально, в зависимости от массы тела и исходного (до первого введения омализумаба) уровня общего IgE.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется всем пациентам с АР — как при подозрении на АР, так и при установленном диагнозе — проводить переднюю риноскопию с целью выявления характерных признаков заболевания, анатомических особенностей и дифференциальной диагностики с другой патологией [1, 2, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Для АР характерны отек носовых раковин, значительное количество водянистого секрета, ярко-красный цвет слизистой оболочки в период обострения САР, цианотичный или серый цвет слизистой оболочки при КАР, пятнистость («мраморность») слизистой оболочки (симптом Воячека), могут выявляться полипы.

При неэффективности стандартной терапии и/или при осложненных формах АР пациентам с АР показано проводить эндоскопическую эндоназальную ревизию полости носа, носоглотки и околоносовых пазух

с целью выявления анатомических нарушений полости носа и околоносовых пазух и дифференциальной диагностики с другой патологией для определения тактики терапии [1, 5, 7, 58–61]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 2).** Эндоскопическое исследование позволяет выявить анатомические нарушения полости носа и околоносовых пазух и другую патологию. Аппликационная проба с раствором адrenomиметика может использоваться для выявления обратимого характера назальной обструкции.

При наличии симптомов риносинусита и/или маркеров бактериального воспаления пациентам с АР рекомендуется проводить рентгенографию придаточных пазух носа с целью исключения гнойного осложнения и определения тактики терапии [1, 5, 7, 60, 61]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Показаниями для рентгенологического исследования полости носа и околоносовых пазух являются:

- наличие симптомов риносинусита (наличие гнойного отделяемого из полости носа, наличие боли в проекции пазух носа, головная боль, повышение температуры);
- наличие маркеров бактериального воспаления: лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови.

При неэффективности стандартной терапии, выраженной и продолжительной назальной обструкции, стойкой и продолжительной аносмии и/или отрицательных результатах аллергообследования пациентам с АР рекомендовано проводить компьютерную томографию

придаточных пазух носа, гортани с целью дифференциальной диагностики и выявления других причин назальной обструкции [7, 60, 61]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Компьютерную томографию проводят с целью дифференциальной диагностики АР, выявления других причин назальной обструкции или при осложненных формах АР, в первую очередь, при полипозном риносинусите.

Пациентам с АР при наличии жалоб на кашель, свистящее дыхание, приступы затруднения дыхания, одышку и перед проведением АСИТ рекомендуется проводить спирометрию и спирометрию с фармакологической пробой (исследование функции внешнего дыхания) с целью выявления скрытого бронхоспазма и определения тактики ведения пациента [2, 10, 26, 44]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

АР является фактором риска развития БА. У пациентов с АР в период обострения может отмечаться снижение экспираторных потоков при исследовании функции внешнего дыхания, что может быть предиктором развития БА. Обращают внимание на снижение скоростных показателей — объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), при снижении данного показателя проводится тест с бронхолитическим средством на выявление скрытого бронхоспазма [2, 10, 29]. Одним из противопоказаний для проведения АСИТ является снижение ОФВ₁ менее 70% от должных величин [44].

Рекомендуется пациентам с АР перед стартом проведения инъекционной АСИТ проводить регистрацию электрокардиограммы с целью исключения противопоказаний для проведения АСИТ [44, 62–64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Проведение АСИТ инъекционным методом ассоциировано с риском развития системных реакций, самой тяжелой из которых является анафилактический шок. В случае развития тяжелых системных реакций для лечения необходимо введение эпинефрина, что противопоказано при значительных нарушениях сердечного ритма (тахикардии, фибрилляции желудочков, хроническая сердечная недостаточность стадии IIБ–III). Выявление данных состояний необходимо до начала проведения АСИТ, так как это будет являться противопоказанием для проведения АСИТ инъекционным методом [44].

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентам с АР при отсутствии противопоказаний к тестированию необходимо проводить накожные исследования реакции на аллергены с целью подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно-значимых аллергенов для выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения АСИТ [1, 2, 5, 7, 45, 65–67]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Аллергологическое обследование может проводиться методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (кожные тесты с аллергенами), определения уровня специфических IgE в сыворотке крови, проведения провокационных тестов.

Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащенностью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования.

Кожные пробы проводят в условиях аллергологического кабинета специально обученная медицинская сестра или врач аллерголог-иммунолог. Наиболее часто применяют прик-тесты (тесты уколом) или скарификационные тесты. Результаты тестирования с аллергенами соотносят с результатами отрицательного и положительного тест-контроля. Результаты кожных проб очень важны для диагностики atopических заболеваний, однако они не являются абсолютными, имеют противопоказания [1, 2, 7]. На достоверность результатов могут влиять ранний детский (до 5 лет) или, наоборот, преклонный (старше 60 лет) возраст пациента, прием глюкокортикоидов системного действия, антигистаминных средств системного действия, психотропных препаратов (снижают кожную чувствительность), дермографизм (ложноположительный результат), непродолжительный период после острой аллергической реакции (ложноотрицательный результат) и др. При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при подозрении на появление новой клинически значимой сенсibilизации.

Пациентам с АР при наличии противопоказаний или иных причин, препятствующих проведению кожного тестирования, сомнительных результатах кожного тестирования, расхождении данных, полученных при сборе анамнеза, с результатами кожного тестирования рекомендовано проведение исследования уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (определение уровня аллерген-специфических IgE-антител) для подтверждения аллергической природы ринита, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни, питанию и определения целесообразности проведения АСИТ [1, 2, 5, 7, 45, 68–73]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).**

Определение уровня аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке особенно важно при неубедительных результатах кожных проб либо при невозможности их постановки (например, в период обострения аллергического заболевания или при наличии иных противопоказаний), отсутствии необходимых диагностических аллергенов (например, аллергенов грибов). На достоверность результата влияет используемая тест-система, которая может иметь невысокую чувствительность и специфичность, что, в свою очередь, отражается как в ложноположительном, так и в ложноотрицательном результате. «Золотым стандартом» лабораторной аллергодиагностики является иммунофлуоресценция на твердой фазе, например с использованием автоматизированного прибора ImmunoCAP, которая обладает высокой чувствительностью к выявлению специфических IgE в сверхнизких концентрациях и, согласно независимым исследованиям, является наиболее точной и стабильной. Отчет по тесту выглядит как количественный результат и считается позитивным при значении > 0,70 kU/l [2, 7].

Компонентная (молекулярная) диагностика относится к третьему уровню аллергодиагностики, используется для картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных натуральных или рекомбинантных аллергенных молекул вместо экстрактов аллергенов [72, 73]. Не рекомендуется проводить молекулярную диагностику всем пациентам с АР. Указанный метод может быть использован при расхождении данных анамнеза и результатов аллергообследования первого уровня (кожные пробы, определение специфических IgE), при неэффективности АСИТ, при назначении АСИТ рекомбинантными аллергенами.

При динамическом наблюдении в течение года возможно повторное проведение исследования при появлении новой клинически значимой сенсibilизации.

Исследование уровня общего IgE в сыворотке крови пациента с целью постановки диагноза АР нецелесообразно, так как не дает необходимой диагностической информации, не имеет ценности в проведении дифференциальной диагностики и никак не влияет на выбор лечения [7].

Насальный провокационный тест с аллергенами проводят у взрослых пациентов с АР для уточнения диагноза при возникновении расхождений между данными анамнеза и результатами других методов диагностики, а также при множественной сенсibilизации к различным аллергенам и необходимости выбора клинически значимого аллергена для проведения АСИТ. Все провокационные тесты может проводить только аллерголог-иммунолог, владеющий методикой выполнения данной процедуры в условиях специализированного аллергологического кабинета или стационара. Интерпретация полученных результатов аллергообследования проводится в сопоставлении с данными анамнеза. Определяют клинически значимую и латентную сенсibilизацию.

Дифференциальную диагностику АР следует проводить с такими заболеваниями, как инфекционный ринит; ринит, обусловленный аномалиями внутриносовых анатомических структур, включая аденоиды (у детей) и полипозный риносинусит; неинфекционный НАР и его фенотипы/субфенотипы: эозинофильный НАР; лекарственно-индуцированный НАР (вследствие применения нестероидных противовоспалительных

препаратов, опосредованный сосудистыми эффектами альфа-адреноблокаторов и бета-адреноблокаторов, обусловленный приемом ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающего фермента), резерпина или длительным использованием адrenomиметиков (стимуляторов альфа-1-адренорецепторов, деконгестантов); гормональный НАР (связанный с беременностью, половым созреванием, менструальным циклом, приемом гормональных контрацептивов системного действия, акромегалией, гипотиреозом); профессиональный НАР (индуцированный низкомолекулярными химическими соединениями / ирритантами), ринит пожилых людей (атрофический); ринит, вызванный пищевыми продуктами / алкоголем; идиопатический НАР; первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз.

ЛЕЧЕНИЕ

Необходимо достижение полного контроля симптомов АР. При сохранении триггерных факторов (продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена, воздействие табачного дыма, других ирритантов) можно говорить лишь о снижении выраженности симптомов АР.

К основным принципам лечения АР относят (см. таблицу):

- медикаментозную терапию;
- элиминационные мероприятия;
- АСИТ.

Медикаментозная терапия

Всем пациентам с АР рекомендуется назначение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) с целью умень-

Таблица. Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита
Table. A step-by-step approach to the treatment of allergic rhinitis

Иммуноterapia (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: • nsH_1-АГ • интраназальные АГ • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛТР	Один из: • ИнГКС (предпочтительно) • nsH_1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР	Комбинация ИнГКС с одним или более из: • nsH_1-АГ • интраназальные АГ • АЛТР	• Рассмотреть терапию тяжелого АР омализумабом¹
Препараты скорой помощи			
Симпатомиметики (код АТХ R01AA) коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем повышать ступень терапии (step-up)			

Примечание. АСИТ — аллерген-специфическая иммунотерапия; nsH_1 -АГ — антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); интраназальные АГ — противоаллергические средства, кроме кортикостероидов; АЛТР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИнГКС — интраназальные глюкокортикостероиды (кортикостероиды для местного, назального применения). ^{<1>} — назначение омализумаба возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии.

Note. ASIT (ASIT) — allergen specific immunotherapy; wsH_1 -AH (nsH_1 — АГ) — systemic antihistamines without sedation (latest-generation); intranasal AH (интраназальные АГ) — antiallergic agents, except corticosteroids; LTRA (АЛТР) — Leukotriene receptor antagonist; INCS (ИнГКС) — intranasal corticosteroid (corticosteroids for topical, nasal use); ^{<1>} — the appointment of omalizumab is possible for patients 12 years of age and older with insufficient effectiveness of previous therapy.

шения зуда в полости носа, чихания, ринореи, заложенности носа [1–7, 74–92]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Целесообразно применение антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (нсН₁-АГ) с преимущественными характеристиками [1–5, 7, 74–92]:

- селективное воздействие на Н₁-рецепторы;
- быстрое наступление клинического эффекта;
- эффективность в течение 24 ч и более;
- отсутствие тахифилаксии (привыкания);
- высокий уровень безопасности;
- отсутствие седативного эффекта;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей, лекарственными препаратами;
- не являются субстратами транспортных белков;
- отсутствие взаимодействия с системой цитохромов P4503A (CYP3A);
- отсутствие кардиотоксичности.

Отдельные нсН₁-АГ различаются по фармакодинамике и фармакокинетике, способности проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать седацию (более выражено у цетиризина в зависимости от дозы) и, возможно, по способности подавлять действие провоспалительных медиаторов, участвующих в развитии аллергической реакции [74–92].

Дезлоратадин

Детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 1 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 2,5 мг 1 раз в сутки; взрослым и подросткам от 12 лет — по 5 мг 1 раз в сутки.

Левоцетиризин

Детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 1, 25 мг 2 раза в сутки; взрослым и детям старше 6 лет — по 5 мг 1 раз в сутки.

Лоратадин

Детям в возрасте от 2 до 12 лет при массе тела 30 кг и менее — по 5 мг 1 раз в сутки, при массе тела более 30 кг — 10 мг 1 раз в сутки; взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 раз в сутки.

Фексофенадин

Детям в возрасте от 6 до 11 лет — по 30 мг 2 раза в сутки; взрослым и подросткам старше 12 лет — по 120 мг 1 раз в сутки.

Цетиризин

Детям в возрасте от 6 до 12 мес — по 2,5 мг 1 раз в сутки; детям в возрасте от 1 года до 2 лет — по 2,5 мг 2 раза в сутки; детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 6 лет — по 5–10 мг 1 раз в сутки.

Эбастин

Взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10–20 мг 1 раз в сутки (существует сублингвальная быстродиспергируемая форма).

Рупатадин

Взрослым и подросткам старше 12 лет — по 10 мг 1 раз в сутки.

Биластин

Взрослым и подросткам старше 12 лет — по 20 мг 1 раз в сутки.

Не рекомендуется пациентам с АР назначать антигистаминные средства системного действия с седативным эффектом (первого поколения) по причине возникновения после их приема выраженных нежелательных явлений (НЯ) [1–7, 93–94]. **Уровень убедительности**

рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).

Несмотря на рекомендации применения антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) для лечения пациентов с АР, на практике сохраняются случаи применения антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом (первого поколения). Практически все антигистаминные препараты первого поколения, помимо антагонистического действия по отношению к Н₁-рецепторам, блокируют и другие рецепторы, в частности мускариновые, серотониновые, допаминовые, что приводит к развитию ряда НЯ [9, 58, 59]. Наиболее часто регистрируемыми НЯ являются седация, сонливость, головокружение вследствие проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер и связывания там гистаминовых рецепторов [9, 93, 94]. Гистамин является важным медиатором в ткани головного мозга, участвующим в регуляции цикла сна и бодрствования, психических функций, общемозговой активности и аппетита. Антигистаминные средства системного действия с седативным эффектом (за исключением доксиламина) угнетают REM- (rapid eye movement) -фазу сна, после чего вызывают выраженный синдром отмены — повышение длительности и интенсивности REM-фазы. В результате сон становится прерывистым (фрагментация сна), нарушается сердечный ритм, развиваются тканевая гипоксия и нарушение дыхания во сне (апноэ) [93, 94]. Это приводит к дневной сонливости, снижению дневной активности и нарушению когнитивных функций. При апноэ во сне повышается риск внезапной смерти [93, 94].

Пациентам с АР рекомендуется рассмотреть возможность назначения назальных противоаллергических препаратов с целью быстрого уменьшения выраженности основных симптомов АР [2, 4, 6, 7, 76, 82, 95, 96]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Интраназальные антигистаминные препараты могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами. Данный класс препаратов характеризуют быстрое начало действия (в течение первых 30 мин) и высокий профиль безопасности. К НЯ можно отнести сухость слизистой оболочки [2, 4, 6, 7, 82, 95, 96].

Азеластин спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 6 лет — по 1 дозе (0,14 мг/0,14 мл) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. При необходимости взрослым и детям старше 12 лет — по 2 дозы (0,28 мг/0,28 мл) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Применяется до прекращения симптомов и подходит для продолжительного применения, но не более 6 мес.

Левакабастин спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 6 лет — по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки, при более выраженных симптомах возможно использование 3–4 раза в сутки. При отсутствии клинического эффекта через 3 дня применение препарата прекращается. При наличии клинического эффекта применяется до прекращения симптомов.

Рекомендуется пациентам со средним, среднетяжелым и тяжелым течением АР, особенно с выраженной назальной обструкцией, рассмотреть возможность назначения назальных препаратов кортикостероидов с целью уменьшения заложенности носа, зуда в полости носа, чихания, ринореи [1–7, 76, 82, 97–104]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень досто-**

верности доказательств — 1). Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия и кромоглициевую кислоту (назальный препарат), эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея, за счет выраженного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия [1–7, 76, 82, 97–104].

Также отмечено положительное действие ИНГКС у пациентов с АР на глазные симптомы в сочетании с аллергическим конъюнктивитом за счет торможения назоокулярного рефлекса [105, 106].

К НЯ ИНГКС можно отнести сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения, редко — перфорацию носовой перегородки. С целью профилактики побочных реакций необходимо обучение пациента технике применения ИНГКС.

Мометазон спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 12 лет — по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут). При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 доз (200 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в день (400 мкг/сут). После уменьшения симптомов рекомендуется снижение дозы. Детям с 2 до 12 лет — по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут).

Флутиказона фураат спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 12 лет — по 2 дозы (55 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (110 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут). Детям с 2 до 12 лет — по 1 дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут). При необходимости доза может быть увеличена до 2 доз (55 мкг) 1 раз в сутки (110 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (27,5 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (55 мкг/сут).

Флутиказон (флутиказона пропионат) спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 12 лет — по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут). Детям с 4 до 12 лет — по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут).

Будесонид спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 6 лет — по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки (400 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки или по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). Продолжительность применения не более 3 мес.

Беклометазон спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 6 лет по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки (400 мкг/сут). Максимальная суточная доза — 400 мкг/сут. После достижения желаемого лечебного эффекта для поддер-

живающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

При необходимости сочетанного применения назальных препаратов противоаллергического действия и кортикостероидов (антигистаминных и кортикостероидов местного действия) пациентам с АР рекомендовано рассмотреть возможность назначения кортикостероидов в комбинации с другими препаратами (назальных комбинированных препаратов, содержащих интраназальный антигистаминный препарат и кортикостероид) с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР при сокращении количества используемых препаратов [2, 6, 7, 76, 82, 107–116]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Комбинированные интраназальные антигистаминные и ИНГКС сочетают действие обоих классов препаратов — быстрое начало действия и выраженный противовоспалительный эффект. Соответственно, возможно развитие НЯ, характерных для обоих классов комбинированных препаратов [2, 6, 7, 76, 82, 107–116].

Азеластин + флутиказон спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 12 лет — по 1 дозе (50 мкг флутиказона / 137 мкг азеластина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Азеластин + мометазон спрей назальный дозированный

Взрослым (от 18 лет) — по 1 дозе (50 мкг мометазона / 140 мкг азеластина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения — 2 нед.

Мометазон + олопатадин спрей назальный дозированный

При сезонном и круглогодичном АР взрослым и детям старше 12 лет — по 2 дозы (50 мкг мометазона / 1200 мкг олопатадина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки; при сезонном АР детям с 6 до 11 лет — по 1 дозе (25 мкг мометазона / 600 мкг олопатадина) в каждый носовой ход 2 раза в сутки.

Рекомендуется пациентам с АР любой степени тяжести рассмотреть целесообразность назначения АЛТР с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания [1–7, 76, 117–122]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладает выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием, эффективен как в подавлении симптомов, так и с целью профилактики симптомов АР. АЛТР уступают по эффективности кортикостероидам (местного, назального применения). Могут применяться как в качестве монотерапии, так и в комплексной терапии АР [1–7, 76, 117–122].

Монтелукаст

Детям в возрасте от 2 до 6 лет — по 4 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; детям в возрасте от 6 до 15 лет — по 5 мг (1 жевательная таблетка) 1 раз в сутки; взрослым и детям старше 15 лет — по 10 мг 1 раз в сутки.

Пациентам с АР в сочетании с БА показано рассмотреть возможность назначения АЛТР с целью реализации противоаллергического, противовоспалительного и противоастматического действия [2, 4, 6, 7, 123–125]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Назначение

монтелукаста при сочетании АР и БА позволяет контролировать симптомы как АР, так и БА и избегать полипрагмазии [2, 6, 123–125]. Длительность курсового лечения составляет от 1 до 3 мес и более. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата монтелукаст, ограничений по длительности терапии АР нет.

Пациентам с АР при необходимости сочетанного применения антигистаминных средств системного действия без седативного эффекта (последнего поколения) и АЛТР рекомендуется рассмотреть возможность назначения монтелукаста в комбинации с другими препаратами (антигистаминными средствами системного действия без седативного эффекта) с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР при сокращении количества используемых препаратов [126–128]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 1).** Комбинированные средства сочетают действие обоих классов препаратов. Соответственно, возможно развитие НЯ, характерных для обоих классов комбинируемых лекарственных средств.

Левоецетиризин + монтелукаст

Взрослым и детям старше 15 лет — по 1 таблетке (10 мг монтелукаста / 5 мг левоецетиризина) 1 раз в сутки.

Пациентам с легкой степенью тяжести АР рекомендуется рассмотреть возможность назначения кромоглициевой кислоты (назальный препарат) с целью уменьшения чихания, ринореи и заложенности носа [2, 7, 95]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Кромоглициевая кислота (назальный препарат) обладает стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток; ее эффективность ниже, чем у антигистаминных средств системного действия, АЛТР и кортикостероидов (местного, назального применения), но препарат отличается высокой безопасностью.

Кромоглициевая кислота спрей назальный дозированный

Взрослым и детям старше 5 лет — по 1 дозе (2,8 мкг) в каждый носовой ход 4 раза в сутки (22,4 мкг/сут). При необходимости — по 1 дозе (2,8 мкг) в каждый носовой ход 6 раз в сутки (33,6 мкг/сут). После достижения терапевтического эффекта частоту применения можно уменьшить и использовать только при контакте с аллергеном. Курс лечения — 4 нед.

Пациентам с обострением АР и выраженной назальной обструкцией рекомендуется применение симпатомиметиков (сосудосуживающие средства, стимуляторы альфа-1-адренорецепторов, деконгестанты) коротким курсом — от 3 до 7 дней — с целью уменьшения заложенности носа [7, 129]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Симпатомиметики оказывают влияние на симпатическую регуляцию тонуса кровеносных сосудов за счет действия на адренергические рецепторы. Кратковременное применение местных препаратов не приводит к функциональным или морфологическим изменениям.

Оксиметазолин спрей назальный дозированный или капли для носа.

Взрослым и детям старше 6 лет — по 1–2 дозы 0,05% раствора в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Детям от 1 года до 6 лет — по 1–2 капли 0,025% раствора в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Младенцам до 4 нед — по 1 капле 0,01% раствора в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки, с 5-й нед жизни и до 1 года —

по 1–2 капли 0,01% раствора в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки. Препарат применяется 3–4 дня.

Оксиметазолин спрей назальный дозированный или капли для носа

Взрослым и детям старше 6 лет — по 1 дозе 0,1% раствора в каждый носовой ход 1–3 раза в сутки. Детям от 2 до 6 лет — по 1 дозе 0,05% раствора в каждый носовой ход 1–2 раза в сутки. Препарат применяется не более 5–7 дней.

Не рекомендовано пациентам с АР использование длительных курсов симпатомиметиков (деконгестантов) для лечения АР в связи с риском развития НЯ и медикаментозного ринита [2, 4, 7, 82, 130]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Длительное использование (более 10 дней) подобных препаратов может сопровождаться тахифилаксией, отеком слизистой оболочки носа и развитием медикаментозного ринита.

Пациентам с обострением АР при выраженной назальной обструкции и необходимости сочетанного применения назальных препаратов противоаллергического действия (антигистаминных средств) и симпатомиметиков местного применения рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении деконгестантов и других назальных препаратов для местного применения коротким курсом (до 7 дней) с целью быстрого уменьшения заложенности носа при сокращении количества используемых препаратов [2, 6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Используются как симптоматическая терапия для быстрого уменьшения заложенности носа.

Диметинден + фенилэфрин спрей назальный дозированный или капли для носа

Взрослым и детям старше 6 лет — по 1–2 дозы спрея или по 3–4 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки, детям от 1 года до 6 лет только в виде капель назальных — по 1–2 капли в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

Пациентам с АР при тяжелом обострении и/или неэффективности препаратов, используемых на 3-й ступени терапии (антигистаминные средства системного действия, АЛТР, кортикостероиды назального применения), рекомендуется рассмотреть возможность назначения глюкокортикоидов (системного действия, пероральных) коротким курсом с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР [2, 4, 6, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Проведение короткого курса глюкокортикоидов (системного действия) предлагается как терапия четвертой линии или лечение тяжелого обострения. Учитывая большой перечень НЯ и ограничений к использованию глюкокортикоидов (системного действия), желательно ограничиться коротким курсом терапии. Интраназальные инъекции растворов глюкокортикоидов (системного действия) и депонированных препаратов при лечении АР недопустимы, так как могут привести к тяжелым осложнениям (слепоте и др.).

Преднизолон

Доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания. Противопоказан детям до 3 лет в таблетках.

Метилпреднизолон

Доза и продолжительность лечения устанавливаются врачом индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Дексаметазон

Доза и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от показаний и тяжести заболевания.

Не рекомендуется пациентам с АР назначать депонированные формы глюкокортикоидов (системного действия) с учетом наличия у них выраженных НЯ [2, 4, 6, 7, 82]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Использование депонированных форм глюкокортикоидов (системного действия) при АР может приводить к быстрому развитию НЯ, в том числе вторичной надпочечниковой недостаточности.

Пациентам с тяжелым персистирующим течением АР и/или тяжелым обострением и при неэффективности препаратов, используемых на 3-й ступени терапии (антигистаминные средства системного действия, АЛТР, кортикостероиды назального применения), рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении омализумаба с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР и уменьшения потребности в препаратах симптоматической терапии [7, 54–57, 131, 132]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Омализумаб эффективно используется в терапии тяжелой атопической БА, но результаты нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований при использовании омализумаба для лечения АР продемонстрировали его высокую эффективность в отношении уменьшения выраженности всех симптомов АР и снижения потребности в препаратах симптоматической терапии. Назначение омализумаба при АР возможно для пациентов 12 лет и старше, предлагается как терапия четвертой линии при недостаточной эффективности предшествующей терапии. Длительность терапии определяется в зависимости от формы заболевания. В протоколах проведенных ранее 11 рандомизированных клинических исследований и исследования фазы III продолжительность введения препарата составляла не менее 3 мес [7, 54, 55, 131, 132]. В недавнем ограниченном открытом наблюдательном несравнительном проспективном исследовании применения омализумаба у пациентов с тяжелым обострением сезонного АР, вызванного пылью березы, было показано, что реализация эффекта омализумаба происходит в течение 3–7 дней; при короткой продолжительности сезона (1 мес) возможно достичь полного контроля над симптомами при небольшой кратности инъекций (1–2). Учитывая механизм действия, омализумаб следует вводить по крайней мере за неделю до ожидаемого сезона пыления причинно-значимых растений у пациентов с тяжелым течением АР (согласно анамнестическим данным о предыдущих сезонах), которые не провели своевременно АСИТ, и продолжать лечение до окончания сезона пыления причинно-значимых аллергенов [56].

Омализумаб

Для взрослых и подростков старше 12 лет в виде подкожных инъекций 1 раз в 2 или 4 нед. Доза препарата (от 75 до 600 мг) должна подбираться в соответствии с таблицей дозирования омализумаба.

Элиминационные мероприятия

Элиминация, или удаление, причинно-значимых аллергенов относится к этиопатогенетическим методам лечения аллергии. В большинстве случаев полностью исключить контакт с аллергеном невозможно.

Всем пациентам с АР рекомендовано проведение элиминационных мероприятий в отношении причинно-значимых аллергенов с целью уменьшения выраженности симптомов АР и снижения фармакологической нагрузки [1–7, 133, 134]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Даже частичное выполнение мер, элиминирующих аллерген, облегчает течение заболевания, уменьшает потребность в количестве потребляемых лекарств, в том числе и сильнодействующих. Особое внимание рекомендуется уделять этим мероприятиям, когда существуют серьезные ограничения для приема многих фармакологических препаратов (беременность, ранний возраст, наличие сопутствующей патологии) и при наличии сенсibilизации к эпидермальным аллергенам [7, 133, 134].

Помимо общеизвестных элиминационных мероприятий (использование специальных фильтров, ежедневная влажная уборка, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения причинно-значимых растений в другую климатическую зону и т.д.), определенное значение имеет применение ирригационных процедур с препаратами для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа — изотоническими солевыми растворами.

Всем пациентам с АР рекомендуется использование препаратов для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа — изотонических солевых растворов — с целью предотвращения контакта аэроаллергенов со слизистой оболочкой полости носа и снижения фармакологической нагрузки [7, 135–138]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Применение изотонического солевого раствора, в том числе препаратов на основе морской воды, способствует разжижению вязкой слизи, улучшению функции мерцательного эпителия, уменьшению экспозиции на поверхности слизистой оболочки носа пылевых частиц, аллергенов и гаптенов, оказывает увлажняющее действие [7, 135–138].

Всем пациентам с АР при применении кортикостероидов (назальных препаратов) рекомендуется проведение «назального душа» с целью удаления избытка отделяемого, препятствующего эффективному контакту кортикостероида со слизистой оболочкой носа, и профилактики развития НЯ (сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения) [2]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Аллерген-специфическая иммунотерапия

АСИТ — основной метод патогенетического лечения связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергических заболеваний, заключающийся во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, ответственного за клинические проявления заболевания [44].

Всем пациентам с АР в период ремиссии, в том числе медикаментозной, рекомендовано рассмотреть вопрос о целесообразности проведения АСИТ с использованием препаратов группы «V01AA Экстракты аллергенов» с целью уменьшения выраженности всех симптомов АР и снижения потребности в препаратах симптоматической и базисной терапии [2, 4, 6, 7, 31–38, 44, 139–148]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).**

Эффективность АСИТ при АР выражается в уменьшении или полном отсутствии клинических симптомов

при естественной экспозиции аллергена. После проведения АСИТ отмечаются уменьшение продолжительности обострения, снижение потребности в медикаментах как базисной, так и симптоматической терапии. Проведение АСИТ позволяет предупредить трансформацию АР в БА, а также расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. АСИТ действует как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, приводит к торможению не только аллерген-специфической реакции, но и к угнетению тканевой гиперреактивности, проявляющейся повышением чувствительности к медиатору аллергии — гистамину. Под действием АСИТ происходит подавление миграции эффекторных клеток в зону аллергического воспаления, возникает генерация регулирующих Т-лимфоцитов, способствующих индукции иммунологической толерантности, которая характеризуется подавлением пролиферативного и цитокинового ответа в отношении причинно-значимых аллергенов (см. методические рекомендации по проведению АСИТ) [31–38, 44, 139–150].

Существуют подкожный и сублингвальный методы АСИТ.

Основные лечебные формы аллергенов, зарегистрированные на территории Российской Федерации:

- водно-солевые экстракты аллергенов пыльцы деревьев, злаковых трав, сорных трав, домашней пыли, клещей рода *Dermatophagoides* для подкожной АСИТ;
- аллергоиды, полученные путем полимеризации аллергена формальдегидом или карбамелированием;
- аллергены пыльцы деревьев, злаков, клещей домашней пыли, адсорбированные на суспензии фосфата кальция или гидроокиси алюминия, для подкожной АСИТ;
- аллергены пыльцы березы, злаковых трав, амброзии, клещей домашней пыли для сублингвального применения.

Протоколы/схемы АСИТ не являются универсальными — они уникальны для каждого метода и препарата. Различия в схемах обусловлены различиями в химических и терапевтических свойствах препарата. Как правило, протокол проведения АСИТ включает в себя два этапа:

- 1-й этап — этап достижения максимальной терапевтической дозы (наращивания);
- 2-й этап — этап поддерживающей терапии (фаза основной терапии).

Протоколы некоторых современных лечебных аллергенов не предусматривают фазу наращивания дозы, лечение начинается сразу с поддерживающей дозы аллергена [44].

В зависимости от длительности протокола АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной и круглогодичной.

Оценку наличия показаний и противопоказаний к АСИТ, выбор лечебного аллергена, назначение АСИТ проводит врач аллерголог-иммунолог в соответствии с инструкцией к выбранному лечебному аллергену и методическими рекомендациями по проведению АСИТ [2, 44]. Для оценки эффективности определяют выраженность симптомов и потребность в медикаментах на исходном этапе обращения и после проведения АСИТ с помощью Шкалы оценки назальных симптомов ринита с учетом потребности в медикаментах (форма 3) [151].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство при АР проводят при наличии у пациента сопутствующей патологии.

Показание к хирургическому вмешательству у пациентов с АР с назальной обструкцией определяет оториноларинголог на основании результатов клинического (в том числе эндоскопического) обследования полости носа и носоглотки и рентгенологического обследования пациента [2, 4, 7, 152, 153].

Решение о необходимости хирургического вмешательства, предоперационной подготовке и послеоперационном ведении принимает врач-оториноларинголог на основании клинических рекомендаций по ведению соответствующего заболевания/состояния. Не рекомендовано проведение планового хирургического лечения в сезон пыления причинно-значимых аллергенов.

Методы нетрадиционной и альтернативной медицины

В связи с отсутствием доказательств положительного клинического влияния на течение АР не рекомендуется применение таких методов, как гомеопатия, фитотерапия, гипноз, техники релаксации, применение ионизаторов воздуха, физиотерапия [2, 4, 7].

Пациентам с АР рекомендуется рассмотреть вопрос о целесообразности назначения иглоукалывания (акупунктуры) в комплексной терапии с целью уменьшения выраженности симптомов АР [7, 154, 155]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 1).** Систематический обзор и метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включающих 2365 пациентов, в том числе 1265 человек в группе активного лечения, продемонстрировал снижение выраженности назальных симптомов и улучшение качества жизни на фоне данного вида терапии [7, 154, 155].

Особенности лечения аллергического ринита у детей

АР наиболее распространен у детей школьного возраста. В детской практике предлагается придерживаться тех же подходов к лечению АР, что и у взрослых [2, 4, 7, 17, 35–37, 57, 97, 115, 125, 133, 156–159], однако при диагностике и терапии необходимо учитывать особенности физиологии и анатомии детского возраста.

В выборе терапии необходимо руководствоваться принципами безопасности, действующим законодательством и утвержденными инструкциями по применению. Отдельное внимание следует уделять проведению элиминационных мероприятий (по показаниям — применению препаратов для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа — изотонических солевых растворов или барьерных средств на основе микрокристаллической целлюлозы — топических сорбентов), минимизируя медикаментозное воздействие [137]. В связи с отсутствием клинических исследований у детей младших возрастных групп существуют определенные ограничения в назначении некоторых препаратов.

Антигистаминные средства системного действия.

У детей симптомы АР могут отразиться на когнитивной функции и учебе в школе, которые под влиянием антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом (препаратов первого поколения) могут еще более ухудшиться. Спектр НЯ данных препаратов характеризуется негативным влиянием на когнитивную сферу: восприятие, внимание, образное мышление, память, аналитико-синтетические процессы, психомоторную деятельность, вероятностное прогнозирование, мелкую моторику и в целом на качество жизни. Кроме того, такие НЯ, как изменение структуры сна (угнетение REM-фазы

Шкала оценки назальных симптомов с учетом потребности в медикаментах [151]

Название на русском языке: **Шкала оценки назальных симптомов ринита с учетом потребности в медикаментах**
Оригинальное название: **Combined symptom and medication score (CSMS)**

Тип (подчеркнуть):

- **шкала оценки**
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить): _____

Назначение: **Оценка выраженности симптомов и потребности в медикаментах, может применяться на исходном этапе обращения и для оценки эффективности АСИТ**

Содержание (шаблон):

Укажите выраженность симптомов по 3-балльной шкале, где 0 — симптомы отсутствуют, 1 — легкие симптомы, 2 — симптомы средней силы, 3 — выраженные проявления.

№ п/п	Симптомы	День терапии / дата													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.	Чихание														
2.	Водянистые выделения из носа														
3.	Заложенность носа														
4.	Зуд в полости носа														
	Суммарный балл назальных симптомов*														

* Далее врач рассчитывает средний суммарный балл назальных симптомов за последние 7 дней (total nasal symptom score; TNSS). Минимальное допустимое значение TNSS — 0 баллов — означает полное отсутствие симптомов, максимальное допустимое значение TNSS — 12 баллов.

Укажите все медикаменты, которые вы принимали

№ п/п	Медикаменты	День терапии / дата													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1.	Антигистаминные средства местного или системного действия														
2.	Кортикостероиды (местного, назального применения — интраназальные глюкокортикостероиды)														
3.	Кортикостероиды (системного действия)														
4.	Глюкокортикостероиды (системного действия)														
	Потребность в медикаментах в баллах**														

** Далее врач рассчитывает средний суммарный балл потребности в медикаментах за последние 7 дней (medical score; MS). При этом использование только антигистаминных средств местного или системного применения расценивается как 1 балл, потребность в кортикостероидах местного применения (интраназальных) расценивается как 2 балла, а потребность в глюкокортикоидах (системного действия) — как 3 балла. Баллы не суммируются, выставляется максимальный балл. Таким образом, минимальное допустимое значение MS равно 0 и означает отсутствие потребности в медикаментах, а максимально допустимое значение MS равно 3 и означает потребность в медикаментах третьей линии.

Ключ (интерпретация): **Далее врач рассчитывает скорректированный балл назальных симптомов с учетом потребности в медикаментах за последние 7 дней: TNSS + MS (минимальное допустимое значение равно 0 баллов и означает отсутствие симптомов и потребности в медикаментах, максимальное допустимое значение равно 15 баллам и означает максимальную выраженность симптомов ринита, несмотря на применение медикаментов третьей линии):**

TNSS + MS = баллов

Пояснения: Пациент заполняет данный дневник в период обострения (сезонное обострение и/или период активного контакта с причинно-значимым аллергеном) при первичном обострении и в следующий сезон или через 6–12 мес после проведения АСИТ. По динамике параметров исходных и после АСИТ принимается решение об эффективности терапии, необходимости повторных курсов или возможности завершения терапии.

сна), развитие обструктивного апноэ во сне и дневная сонливость, также могут привести к снижению способности к обучению, развитию социальной дезадаптации, нарушению когнитивного развития [93–94].

Особенности регистрации препаратов обусловили ограничение доступных для применения в педиатрической практике антигистаминных средств системного действия последнего поколения. Так, цетиризин, дезлоратадин разрешены с возраста 6 мес, лоратадин — с 2 лет, тогда как антигистаминные средства системного действия (первого поколения) разрешены с 1 мес — хлоропирамин, диметинден. При выборе антигистаминного средства системного действия следует руководствоваться действующим законодательством и утвержденными инструкциями по применению; при достижении пациентом соответствующего возраста — отдавать предпочтение антигистаминным средствам системного действия (неседативным, второго поколения) [2, 93–94, 157–159].

Кромоглициевая кислота имеет хороший профиль безопасности, эффективна при таких симптомах АР, как зуд в носу, чихание и ринорея, однако использование данного препарата ограничено необходимостью высокой кратности применения, более низкой эффективностью по сравнению с интраназальными кортикостероидами и отсутствием эффекта в отношении заложенности носа [2, 7, 158–160].

Кортикостероиды (местного, назального применения — ИнГКС) являются эффективными средствами лечения АР. Применение ИнГКС у детей с АР позволяет не только снизить выраженность назальной обструкции и других симптомов ринита, но и уменьшить степень выраженности гипертрофии аденоидных вегетаций, а следовательно, и необходимость в хирургическом лечении.

Комбинированные препараты (интраназальные антигистаминные и ИнГКС) сочетают действие обоих классов препаратов — быстрое начало действия и выраженный противовоспалительный эффект.

Многочисленные исследования, проводившиеся у детей, показали, что применение современных ИнГКС в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Тем не менее, кортикостероиды для местного (назального) применения следует назначать в минимальных терапевтических суточных дозах, при длительном применении — контролировать рост ребенка. Безопасность ИнГКС и вероятность развития НЯ определяются их системной биодоступностью и уровнем инактивации кортикостероидов при первичном прохождении через печень. На территории Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению в педиатрической практике следующие ИнГКС: флутиказона фураат и мометазон (применяют у детей с 2 лет), флутиказон (флутиказона пропионат, применяют с 4 лет), беклометазон и будесонид (с 6 лет). Среди современных ИнГКС наиболее низкой системной биодоступностью (от 0,1 до 1–2%) характеризуются флутиказона фураат, мометазон и флутиказон (флутиказона пропионат). Следует использовать минимально достаточные дозы, ограничить применение ИнГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид (30–40%) и беклометазон (40–50%) [161, 162]. При назначении терапии необходимо учитывать высокую системную биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных препаратов местного действия, часто применяющихся для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний носоглотки [2, 4, 7, 97, 156–162].

АЛТР. В детской практике АР может проявляться в структуре аллергической мультиморбидности, предшествовать или сопутствовать БА [164]. У детей с АР, страдающих БА, назначение АЛТР позволяет избежать полипрагмазии, а также может иметь стероидсберегающий эффект. Монтелукаст в дозе 4 мг разрешен к применению у детей с 2 лет, в дозе 5 мг — с 6 лет [2, 4, 7, 125, 158–159].

АСИТ, согласно официальным инструкциям к лекарственным препаратам, можно проводить у детей старше 5 лет. Проведение АСИТ у детей с АР позволяет предотвратить трансформацию АР в БА и расширение спектра причинно-значимых аллергенов [2, 4, 35–37, 44, 158–159]. Наличие лечебных аллергенов для проведения сублингвальной АСИТ существенно расширяет возможности этого метода в педиатрической практике (высокий уровень безопасности, отсутствие необходимости делать инъекции, отсутствие необходимости частых визитов к врачу). При назначении детям сублингвальной АСИТ родителям / законным представителям необходимо разъяснить важность тщательного соблюдения назначений врача, схемы лечения, предупредив ситуации умышленного/неумышленного нарушения рекомендаций и бесконтрольного лечения.

Особенности лечения аллергического ринита у беременных и в период грудного вскармливания

При диагностике АР у беременных необходимо учитывать возможность наличия такого распространенного состояния, как ринит беременных, обусловленного физиологическими изменениями во время гестации (повышением уровня эстрогенов и плацентарного гормона роста). Ринит беременных — это заложенность носа, возникающая во время беременности, не сопровождающаяся признаками респираторной инфекции или аллергии и полностью проходящая в течение 2 нед после родов [163, 164]. Выявление сенсибилизации к определенным респираторным аллергенам будет в пользу АР. Кожное тестирование во время беременности и лактации не проводится из-за существующего, пусть и минимального, риска развития анафилаксии. Для аллергообследования в период беременности и кормления проводится исследование уровня специфических IgE в сыворотке крови [165].

При лечении АР у беременных и кормящих грудью предпочтение отдается элиминационным мероприятиям, включая ирригационную терапию [2, 4, 7, 163–167]. При недостаточной эффективности элиминационных подходов фармакологическое лечение назначают с учетом потенциальных рисков для течения беременности, здоровья матери и будущего ребенка [2, 4, 7, 163–167].

По этическим соображениям у беременных не проводилось контролируемых исследований для препаратов, используемых при АР. Соответственно, для этих препаратов не существует данных, продемонстрировавших отсутствие риска для внутриутробного ребенка в любом триместре беременности (категория А по классификации риска токсического влияния на внутриутробного ребенка Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA)). Некоторые медикаменты, используемые для лечения АР, относятся к группе В (отсутствие риска в исследованиях у беременных животных, наличие данных систематических обзоров исследований «случай – контроль» об использовании у беременных женщин) и не имеют доказательств риска для человека: лоратадин, цетиризин, будесонид [2, 4, 7, 163–170].

Большинство препаратов, применяемых при АР, относятся к группе С (существует шанс вреда для внутриутробного ребенка, но потенциальная польза может перевесить потенциальный риск).

Нежелательно назначение лекарственных средств в I триместре беременности (в период эмбриогенеза), кроме случаев, обусловленных жизненной необходимостью.

При назначении терапии в период грудного вскармливания следует по возможности ограничиться лекарственными средствами для местного применения с минимальной системной биодоступностью. Все препараты для системного применения, используемые для лечения АР, проникают в грудное молоко, соответственно, при необходимости их назначения следует рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

Всем пациентам (законным представителям пациентов) с АР рекомендовано проводить обучение [2, 4, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Программа обучения пациентов (законных представителей пациентов) с АР должна включать в себя предоставление информации о заболевании, составление индивидуального плана лечения для пациента и обучение технике управляемого самоведения.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика направлена на сохранение длительного контроля и предупреждение обострений и включает в себя элиминационные мероприятия: устранение или ограничение воздействия аллергена или иных триггеров АР, исключение из рациона (ограничение) перекрестно-реагирующих продуктов и лекарственных средств растительного происхождения (для пациентов с пыльцевой сенсибилизацией) [2, 7].

Всем пациентам с АР рекомендовано рассмотреть целесообразность проведения АСИТ с целью вторичной профилактики (предупреждения трансформации АР в БА, утяжеления симптомов и расширения спектра сенсибилизации) [2, 4, 6, 7, 31–38, 41]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Диспансерное наблюдение направлено на повышение приверженности назначенной терапии для предотвращения прогрессии патологического процесса и развития осложнений, для коррекции факторов риска развития БА.

С целью динамического контроля, назначения и коррекции терапии, профилактики осложнений всем пациентам с АР рекомендуется диспансерное наблюдение врачом-специалистом (диспансерный прием (осмотр, консультация) врача аллерголога-иммунолога или врачаоториноларинголога) [2, 4, 7]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Минимальная периодичность диспансерных приемов (консультаций) — не реже 1 раза в год для взрослых и не реже 2 раз в год для детей. Продолжительность диспансерного наблюдения — пожизненно или выполнение следующего условия: достижение стойкой компенсации физиологических функций или стойкой ремиссии хронического заболевания (АР) в течение 3 лет и более.

В ведении пациентов с аллергическими заболеваниями немаловажное место занимают ориентация пациентов на необходимость грамотного и своевременно-

го лечения, ознакомление с современными методами специфической и неспецифической терапии, обучение правильному использованию лекарственных препаратов, различным мерам профилактики обострений, психологической реабилитации, самоконтролю, знакомство с последними научными достижениями в области аллергологии и иммунологии.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Лечение АР в большинстве случаев проводят в амбулаторных условиях. При клинической необходимости может быть оказана медицинская помощь в любой форме и условиях, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) крайне тяжелое и/или осложненное течение заболевания (экстренная/неотложная);
- 2) у детей — тяжелое обострение с выраженной назальной обструкцией (экстренная/неотложная);
- 3) необходимость проведения ускоренного курса АСИТ в условиях элиминации аллергена (плановая).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) достижение контроля над симптомами АР, нормализация лабораторных показателей;
- 2) завершение курса АСИТ.

Экспертиза по назначению таргетной терапии для пациентов с АР осуществляется с проведением врачебного консилиума.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

АР, как правило, не требует госпитализации и не приводит к инвалидности и смерти пациента, однако, как любая хроническая патология, имеет тенденцию к утяжелению заболевания — симптомы со временем становятся более выраженными, у части пациентов развивается БА, расширяется спектр причинно-значимых аллергенов, а также снижается эффективность стандартной терапии [2, 4–7, 22–25]. Имеют место низкий уровень обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания и позднее направление пациентов к аллергологу (спустя 6–13 лет от дебюта заболевания) [2, 10, 12]. Поздняя диагностика АР приводит к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление адrenomиметиков (деконгестантов) и антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом [12]. Физический дискомфорт, вызванный основными симптомами АР, оказывает нежелательное действие на психологическое состояние и социальную жизнь, ограничивая профессиональную деятельность человека [2, 10, 12]. Неадекватная терапия, особенно препаратами с выраженными НЯ (такими как седативный, кардиотоксический и др.), может влиять на общее состояние, соответственно, ухудшать качество жизни пациента и приводить к снижению производительности труда и возрастанию косвенных затрат на лечение. Комплексный подход, включающий назначение рациональной фармакотерапии, проведение элиминационных мероприятий и АСИТ, как правило, приводит к уменьшению клинических проявлений, улучшению качества жизни пациента и позволяет достичь длительной ремиссии [32–36].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Г. Астафьева

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Е.А. Вишнёва

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Н.А. Дайхес

<https://orcid.org/0000-0002-7691-4584>

А.В. Жестков

<https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>

О.В. Карнеева

<https://orcid.org/0000-0002-5721-1699>

Е.П. Карпова

<https://orcid.org/0000-0001-9590-9302>

И.А. Ким

<https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>

А.И. Крюков

<https://orcid.org/0000-0002-0149-0676>

О.М. Курбачева

<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Р.Я. Мешкова

<https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н.М. Ненашева

<https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Е.М. Носуля

<https://orcid.org/0000-0002-3897-8384>

К.С. Павлова

<https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>

А.Н. Пампура

<https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

В.М. Свистушкин

<https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

М.Р. Хаитов

<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 656 с. [Allergologiya i immunologiya: National guidelines. Khaitov RM, Il'ina NI, eds. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 656 p. (In Russ).]
2. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишневая Е.А. и др. Аллергический ринит // *Российский аллергологический журнал*. — 2022. — Т. 19. — № 1. — С. 100–141. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1524> [Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1): 100–141. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1524>]
3. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Чучалин А.Г. и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины // *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — Т. 14. — № 3. — С. 46–54. [Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, et al. ARIA 2016: Integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):46–54. (In Russ).]
4. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl):8–160. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
6. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России // *Российский аллергологический журнал*. — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 7–22. — doi: <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001> [Khaitov M, Namazova-Baranova L, Ilyina N, et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>]
7. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108–352. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.22073>
8. *Global atlas of allergy*. Akdis CA, Agache I, eds. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. 388 p.
9. Гушин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. — М.: Фармарус Принт; 1998. — 250 с. [Gushchin IS. *Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'*. Moscow: Farmarus Print; 1998. 250 p. (In Russ).]
10. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Е.В. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России // *Российский аллергологический журнал*. — 2009. — Т. 3. — С. 1. [Il'ina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Il'ina EV. Skrinirovnoye epidemiologicheskoye issledovanie (GA2LEN) po vyavleniyu allergicheskikh zabolevaniy i zabolevaniy organov dykhaniya v Rossii. *Russian Journal of Allergy*. 2009;(3):1. (In Russ).]
11. 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. — Т. 11. — № 2. — С. 25–31. [Ilyina NI, Luss LV, Kurbacheva OM, 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;11(2): 25–31. (In Russ).]
12. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С. Традиции, достижения и инновации в современной аллергологии // *Физиология и патология иммунной системы*. — 2010. — Т. 14. — № 1. — С. 3–14. [Khaitov RM, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS. Traditions, success and innovations in modern allergology. *Physiology and Pathology of Immune System*. 2010;14(1):3–14. (In Russ).]
13. Asher MI, Weiland SK. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). ISAAC Steering Committee. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(Suppl 5):52–66; discussion 90–91. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.028s5052.x>
14. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.04.00013904>
15. Van Cauwenberge PB, Ciprandi G, Vermeiren J. *Epidemiology of allergic rhinitis*: Monograph. Brussel: UCB Institute of Allergy; 2001. 27 p.
16. *White Book on Allergy*. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al., eds. The World Allergy Organization; 2013. 248 p.

17. Ant K, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The international Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123–148. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x>
18. Tomilova AY, Namazova-Baranova LS, Torshkhoeva RM, et al. Prevalence of allergic rhinitis in Russian adolescents. *European Respiratory Journal*. 2011;38(S55):4286.
19. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 668 с. — (Современная педиатрия: от теории — к практике). [Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Altunin VV, et al. *Allergiya u detei: ot teorii — k praktike*. Moscow: Peditr; 2011. 668 p. (Sovremennaya pediatriya: ot teorii — k praktike). (In Russ).]
20. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2 Pt 2):S352–S356. doi: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(98\)70218-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(98)70218-0)
21. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(4 Pt 1):579–588. doi: [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90130-t](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90130-t)
22. Greisner WA 3rd, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc*. 1998;19(4):185–188. doi: <https://doi.org/10.2500/108854198778557836>
23. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419–425. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121701>
24. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100069>
25. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. *Allergy*. 1998;53(9):833–839. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03988.x>
26. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460–1467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.032>
27. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит: одна болезнь — две клинические формы // *Российский аллергологический журнал*. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 22–29. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA441> [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis: one disease — two clinical forms. *Russian Journal of Allergy*. 2015;12(3):22–29. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA441>]
28. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med*. 2006;6(Suppl 1):S4. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-6-S1-S4>
29. Poorey VK, Soni S, Thakur P, Gupta A. Effect of Nasal Allergy Over Spirometric Parameters: A Prospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;68(1):6–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s12070-015-0876-x>
30. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2):S599–S604. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2000.106885>
31. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А. Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аналитический обзор современных международных и отечественных позиционных документов // *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — Т. 14. — № 1. — С. 24–32. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA333> [Kurbacheva OM, Pavlova KS, Galitzkaya MA. Allergen-specific immunotherapy. Analytic review of current international and Russian federal position papers. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(1):24–32. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA333>]
32. Calderón MA, Casale TB, Togias A, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: from meta-analysis to registration and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):30–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.024>
33. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62(8):943–948. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
34. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556–568. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
35. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251–256. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.121317>
36. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855–859. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01068.x>
37. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012;67(8):976–997. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x>
38. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165–177. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13213>
39. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy*. 2007;62(4):367–372. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01276.x>
40. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.025>
41. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640–1653. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.13230>
42. Тюфилин Д.С., Деев И.А., Кобыякова О.С. и др. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 262–273. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273> [Tyufilin DS, Deev IA, Kobayakova OS, et al. Allergic rhinitis control: contemporary approaches to evaluation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(2):262–273. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-262-273>]
43. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACtALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474–494. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12573>
44. Курбачева О.М., Павлова К.С. Федеральные клинические рекомендации. Аллерген-специфическая иммунотерапия // *Российский аллергологический журнал*. — 2006. — № 4-5. — С. 55–61. [Kurbacheva OM, Pavlova KS. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya. *Russian Journal of Allergy*. 2006;(4-5):55–61. (In Russ).]
45. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, et al. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(4):922–932. doi: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(96\)80066-2](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(96)80066-2)
46. Di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):263–270. doi: <https://doi.org/10.1159/000320050>
47. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2013;45(1):25–29.
48. Gelardi M, Peroni DG, Incorvaia C, et al. Seasonal changes in nasal cytology in mite-allergic patients. *J Inflamm Res*. 2014;7:39–44. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S54581>
49. Park SC, Kim JH, Lee KH, et al. Association of serum eosinophilia and total immunoglobulin E concentration with the risk of allergic symptoms and allergic sensitization, respectively: A 2-year follow-up study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;86:167–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.005>
50. Tay TR, Bosco J, Aumann H, et al. Elevated total serum immunoglobulin E (≥ 1000 IU/mL): implications? *Intern Med J*. 2016;46(7):846–849. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.13073>

51. Satwani H, Rehman A, Ashraf S, Hassan A. Is serum total IgE levels a good predictor of allergies in children? *J Pak Med Assoc.* 2009;59(10):698–702.
52. Tu YL, Chang SW, Tsai HJ, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PLoS One.* 2013;8(11):e80996. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080996>
53. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(1):110–121. doi: [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(97\)70202-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(97)70202-1)
54. Okubo K, Okano M, Sato N, et al. Efficacy of Omalizumab for Severe Allergic Rhinitis Induced By Japanese Cedar Pollen in Patients Treated with Combination Oral Antihistamines and Nasal Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB424. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.955>
55. Tsubouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332–340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.001>
56. Павлова К.С., Куличенко Д.С., Курбачева О.М. и др. Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита // *Российский аллергологический журнал.* — 2022. — Т. 19. — № 2. — С. 164–174. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1539> [Pavlova KS, Kulichenko DS, Kurbacheva OM, et al. Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(2):164–174. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>]
57. Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):160–167. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62171-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62171-0)
58. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, et al. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2011;121(10):2055–2059. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.22156>
59. Eren E, Aktas A, Arslanoglu S, et al. Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(6):481–486. doi: <https://doi.org/10.1111/coa.12171>
60. Jareoncharisri P, Thitadilok V, Bunnag C, et al. Nasal endoscopic findings in patients with perennial allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 1999;17(4):261–267.
61. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid change of the middle turbinate and paranasal sinus polyposis are distinct entities. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(3):519–523. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599817711887>
62. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(2):79–85.
63. Malling HJ, Corren J, Creticos PS. Allergen-specific immunotherapy. In: *Allergy: Expert Consult Online and Print.* Elsevier; 2011. pp. 171–180.
64. Pitsios C, Petalas K, Dimitriou A, et al. Workup and Clinical Assessment for Allergen Immunotherapy Candidates. *Cells.* 2022;11(4):653. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11040653>
65. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Allergy.* 1998;53(6):608–613. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03937.x>
66. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:20. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-016-0126-0>
67. Health Quality Ontario. Skin Testing for Allergic Rhinitis: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(10):1–45.
68. Liu CY, Zhang Y, Han DM, Zhang L. Evaluation of serum specific IgE for the diagnosis of allergic rhinitis with multi-allergens. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(20):2836–2841.
69. Jiang XD, Li GY, Dong Z, Zhu DD. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(2):116–119. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2011.25.3572>
70. Cox L. Overview of serological-specific IgE antibody testing in children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(6):447–453. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0226-3>
71. Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):833–840; quiz 841–842. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.08.016>
72. Steering Committee Authors; Review Panel Members. A WAO — ARIA — GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100091. doi: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>
73. Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. Molecular diagnosis in Allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):19–24.
74. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy.* 2008;94:67–82. doi: <https://doi.org/10.1159/000154858>
75. Allocco FT, Votypka V, De Tineo M, et al. Effects of fexofenadine on the early response to nasal allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(6):578–584. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62105-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62105-9)
76. Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(1):13–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.11.020>
77. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO, Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27(3):214–223. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2006.27.2851>
78. Bocsan CI, Bujor AI, Miron N, et al. In vivo anti-inflammatory effect of H1 antihistamines in allergic rhinitis: a randomized clinical trial. *Balkan Med J.* 2015;32(4):352–358. doi: <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15884>
79. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. ACCEPT-1 Study Group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA2LEN study. *Allergy.* 2009;64(10):1516–1523. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02115.x>
80. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy.* 2007;62(4):359–366. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01277.x>
81. De Blic J, Wahn U, Billard E, et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(3):267–275. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00216.x>
82. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):489–511.e41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.012>
83. Farré M, Pérez-Mañá C, Papaseit E, et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):970–980. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12421>
84. Gillman S, Gillard M, Strolin Benedetti M. The concept of receptor occupancy to predict clinical efficacy: a comparison of second generation H1 antihistamines. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(4):366–376. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2009.30.3226>
85. Leurs R, Church MK, Tagliatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(4):489–498. doi: <https://doi.org/10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x>
86. Lukat K, Rivas P, Roger A, et al. A direct comparison of efficacy between desloratadine and rupatadine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma Allergy.* 2013;6:31–39. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S39496>

87. Mösges R, König V, Köberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis — an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int.* 2013;62(2):215–222. doi: <https://doi.org/10.2332/allergolint.12-OA-0486>
88. Muntean A, Bocsan I, Deleanu DM. The effect of H1-antihistamines on allergic inflammation in patients with allergic rhinitis. *Human and Veterinary Medicine.* 2016;8(4):161–165.
89. Naclerio RM. The effect of antihistamines on the immediate allergic response: a comparative review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108(6):723–730. doi: <https://doi.org/10.1177/019459989310800615>
90. Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. Efficacy and safety of rupatadine in Japanese patients with seasonal allergic rhinitis: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial. *Allergol Int.* 2019;68(2):207–215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.08.011>
91. Valk P, Jetten A, Simons R. Effects of a single oral dose of bilastine 20 mg on flying ability in healthy volunteers under conditions of simulated cabin pressure. Soesterberg: TNO; 2015. 60 p.
92. Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина // *Consilium Medicum.* — 2015. — Т. 17. — № 3. — С. 79–83. [Ilyina NI, Pavlova KS. Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine. *Consilium Medicum.* 2015;17(3):79–83. (In Russ).]
93. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459–466. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>
94. Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med.* 2004;351(21):2203–2217. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMr033121>
95. Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD009566. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009566.pub2>
96. Lee TA, Pickard AS. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis. *Pharmacotherapy.* 2007;27(6):852–859. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.27.6.852>
97. Al Sayyad JJ, Fedorowicz Z, Alhashimi D, Jamal A. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD003163. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003163.pub4>
98. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S54–S58. doi: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115567>
99. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):70–79. doi: <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2896>
100. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy.* 2008;63(10):1280–1291. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x>
101. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(2):160–170. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x>
102. Wu EL, Harris WC, Babcock CM, et al. Epistaxis Risk Associated with Intranasal Corticosteroid Sprays: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1):18–27. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599819832277>
103. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):479–484. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62085-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62085-6)
104. Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Bareille P, et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1833–1840. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990802155792>
105. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE, et al. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2003;24(5):331–337.
106. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2011;66(5):686–693. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x>
107. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1726–1732.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.01.031>
108. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(3):412–418. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599819841883>
109. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.06.008>
110. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, et al. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(2):171–178.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.11.007>
111. Gross GN, Berman G, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):630–638.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.017>
112. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(4):261–272. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4223>
113. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):160–166.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.10.011>
114. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, et al. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):232–239. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2018.39.4134>
115. Prenner BM, Amar NJ, Hampel FC Jr, et al. Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(5):618–626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.07.029>
116. Segall N, Prenner B, Lumry W, et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(5):301–310. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4233>
117. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis C. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:989–997. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.08.003>
118. Lu Y, Yin M, Cheng L. Meta-analysis of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014;49(8):659–667.
119. Modgill V, Badyal DK, Verghese A. Efficacy and safety of montelukast add-on therapy in allergic rhinitis. *Methods Findings Exp Clin Pharmacol.* 2010;32(9):669–674. doi: <https://doi.org/10.1358/mf.2010.32.9.1533686>
120. Ngamphaiboon J. Montelukast in general pediatric practices. *J Med Assoc Thai.* 2005;88(Suppl 4):S348–S351.
121. Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, et al. Leukotriene Receptor Antagonist Addition to H1-Antihistamine Is Effective for Treating Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;33(5):591–600. doi: <https://doi.org/10.1177/1945892419844459>
122. Xu Y, Zhang J, Wang J. The Efficacy and Safety of Selective H1-Antihistamine versus Leukotriene Receptor Antagonist

- for Seasonal Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e112815. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112815>
123. Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:679–686. doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.5.3.679>
 124. Polos PG. Montelukast is an effective monotherapy for mild asthma and for asthma with co-morbid allergic rhinitis. *Prim Care Respir J*. 2006;15(5):310–311; author reply 311–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcrj.2006.07.003>
 125. Watts K, Chavasse RJP. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(5):CD006100. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006100.pub2>
 126. Ciebiada M, Górski-Ciebiada M, DuBuske LM, Górski P. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(5):664–671. doi: [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61098-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61098-8)
 127. Gupta V, Matreja PS. Efficacy of montelukast and levocetirizine as treatment for allergic rhinitis. *J Allergy Ther*. 2010;1:103. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6121.1000103>
 128. Liu G, Zhou X, Chen J, Liu F. Oral antihistamines alone vs in combination with leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(3):450–458. doi: <https://doi.org/10.1177/0194599817752624>
 129. Khattiyawittayakun L, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, et al. Effects of decongestant addition to intranasal corticosteroid for chronic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(12):1445–1453. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.22193>
 130. Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. *Laryngoscope*. 1997;107(1):40–43. doi: <https://doi.org/10.1097/00005537-199701000-00010>
 131. Okano M. Efficacy and safety of omalizumab for severe Japanese cedar pollinosis in patients treated with combination oral antihistamines and nasal corticosteroids. Poster presented at The EAACI. Lisbon, June 1–6, 2019. Poster #TP1372.
 132. Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;34(2):196–208. doi: <https://doi.org/10.1177/1945892419884774>
 133. Kilburn SA, Lasserson TJ, McKean MC. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;2001(1):CD002989. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002989>
 134. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(7):CD001563. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001563.pub3>
 135. Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(6):CD012597. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012597.pub2>
 136. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):e119–e125. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3787>
 137. Li CL, Lin HC, Lin CY, Hsu TF. Effectiveness of Hypertonic Saline Nasal Irrigation for Alleviating Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(1):64. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8010064>
 138. Valerieva A, Church MK, Staevska M, et al. Micronized cellulose powder as a means to enhance intranasal symptoms-driven treatment: patients' attitudes in a real life setting. *Allergy*. 2016;71(Suppl 102):13.
 139. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):450–453. doi: [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)70069-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)70069-1)
 140. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597–1631. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13201>
 141. Feng B, Wu J, Chen B, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(1):27–35. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2017.31.4382>
 142. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131(6):1155–1167. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0343>
 143. Li Y, Yu SY, Tang R, et al. Sublingual Immunotherapy Tablets Relieve Symptoms in Adults with Allergic Rhinitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(21):2583–2588. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.244108>
 144. Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:29. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0268-5>
 145. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1295–1302. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01027.x>
 146. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(12):CD002893. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002893.pub2>
 147. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope*. 2007;117(6):965–969. doi: <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31804f8141>
 148. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60(1):4–12. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00699.x>
 149. Курбачева О.М., Павлова К.С., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования // *Российский аллергологический журнал*. — 2017. — Т. 14. — № 4-5. — С. 5–17. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA290> [Pavlova KS, Kurbacheva OM, Galitskaya MA, Smirnov DS. Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(4-5):5–17. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA290>]
 150. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):621–631. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1088>
 151. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12383>
 152. Mishra A, Kawatra R, Gola M. Interventions for atrophic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(2):CD008280. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008280.pub2>
 153. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(12):CD005235. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005235.pub2>
 154. Feng S, Han M, Fan Y, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):57–62. doi: <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4116>
 155. Zhang J, Zhang Y, Huang X, et al. Different Acupuncture Therapies for Allergic Rhinitis: Overview of Systematic Reviews and Network Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:8363027. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8363027>
 156. Maspero JF, Rosenblut A, Finn A Jr, et al. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138(1):30–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.023>
 157. Nasser M, Fedorowicz Z, Aljufairi H, McKerrow W. Antihistamines used in addition to topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2010;2010(7):CD006989. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006989.pub2>

158. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12235>

159. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Оригинал-макет; 2017. — 80 с. [RADAR. *Allergicheskii rinit u detei*: Recommendations and algorithm for childhood allergic rhinitis. 2nd edn., rev. and add. Moscow: Original-maket; 2017. 80 p. (In Russ).]

160. Watts AM, Cripps AW, West NP, Cox AJ. Modulation of Allergic Inflammation in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Sufferers With Topical Pharmaceutical Agents. *Front Pharmacol*. 2019;10:294. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00294>

161. Blaiss MS. Safety update regarding intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(6):413–418. doi: <https://doi.org/10.2500/aap.2011.32.3473>

162. Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, et al. Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. *Front Allergy*. 2021;2:706589. doi: <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>

163. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-IFAAM birth cohort. *Allergy*. 2021;76(9):2855–2865. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14857>

164. Лопатин АС. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных // *Российский аллергологический журнал*. — 2006. — № 1. — С. 12–18. [Lopatin AS. Diagnostika i lechenie rinita i rinosinusita u beremennykh. *Russian Journal of Allergy*. 2006;(1):12–18. (In Russ).]

165. Gani F, Braida A, Lombardi C, et al. Rhinitis in pregnancy. *Allerg Immunol (Paris)*. 2003;35(8):306–313.

166. Курбачева О.М., Швец С.М. Аллергический ринит и беременность: возможности современной терапии // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — № 18. — С. 74–80. [Kurbacheva OM, Shvets SM. Allergicheskii rinit i beremennost': vozmozhnosti sovremennoi terapii. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;(18):74–80. (In Russ).]

167. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005;28(8):707–719. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200528080-00005>

168. Yawn B, Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *J Am Board Fam Pract*. 2007;20(3):289–298. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2007.03.060144>

169. *Cetirizine Pregnancy and Breastfeeding Warnings*. Available online: <https://www.drugs.com/pregnancy/cetirizine.html>. Accessed on July 22, 2024.

170. Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(4):383–388. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0259-z>

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи аллергологи-иммунологи.
2. Врачи-оториноларингологи.
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-педиатры.
5. Врачи общей практики.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 15 лет.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых

данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Статья поступила: 15.07.2024, принята к печати: 16.08.2024
The article was submitted 15.07.2024, accepted for publication 16.08.2024

И.В. Караченцова¹, Е.В. Сибирская^{1, 2, 3}, Т.Г. Дядик¹, М.Ю. Чернышева¹, К.А. Османова¹, В.М. Голубкова¹, А.В. Арутюнян¹, А.А. Сысоева¹

¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² РДКБ, Москва, Российская Федерация

³ Российский университет медицины, Москва, Российская Федерация

Синдром Свайера как клинический пример дисгенезии гонад у девочки 15 лет

Автор, ответственный за переписку:

Караченцова Ирина Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. акад. Г.М. Савельевой педиатрического факультета ФGAOU ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста г. Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7, e-mail: 5053104@list.ru

Синдром Свайера является редким генетическим нарушением, при котором наблюдается дисгенезия гонад и кариотип 46, XY. В постнатальном и препубертатном периоде данное заболевание не имеет клинических проявлений и протекает бессимптомно, что затрудняет диагностику. Первые признаки синдрома появляются в пубертатном периоде в виде недоразвития вторичных половых признаков. В данном обзоре представлены критерии, исходя из которых можно поставить такой диагноз, как синдром Свайера. Выделены основные методы диагностики, рассмотрены возможности как оперативного лечения пациенток, так и медикаментозного — за счет заместительной гормональной терапии. Верификация синдрома способствует более тщательному обследованию, что позволит определить тактику ведения и избежать осложнений со стороны других органов и систем.

Ключевые слова: синдром Свайера, гонадобластома, дисгерминома, кариотипирование, дисгенезия гонад

Для цитирования: Караченцова И.В., Сибирская Е.В., Дядик Т.Г., Чернышева М.Ю., Османова К.А., Голубкова В.М., Арутюнян А.В., Сысоева А.А. Синдром Свайера как клинический пример дисгенезии гонад у девочки 15 лет. Педиатрическая фармакология. 2024;21(4):344–349. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2786>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Свайера (XY-дисгенезия гонад) — это генетическое нарушение, вариант гипергонадотропного гипогонадизма с кариотипом 46, XY. В 1955 г. английский эндокринолог Джеральд Свайер описал два клинических случая, в которых больные пациентки обратились с аменореей и евнухоподобны-

ми пропорциями [1]. У них отмечалось недоразвитие молочных желез, но при этом гениталии были сформированы по женскому типу (хотя у одной из женщин было увеличение клитора), наблюдалось нормальное оволосение лобка и подмышечных впадин. Хромосомный анализ пациенток показал, что кариотип женщин был 46, XY. Заболевание, впервые описанное Свайером,

Irina V. Karachentsova¹, Elena V. Sibirskaia^{1, 2, 3}, Tatyana G. Dyadik¹, Mariia Yu. Chernysheva¹, Kristina A. Osmanova¹, Varvara M. Golubkova¹, Anna V. Arutunyan¹, Angelina A. Sysoeva¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

Swyer Syndrome: Clinical Case of Gonadal Dysgenesis in a 15-year-old Girl

Swyer syndrome is a rare genetic disorder in which gonadal dysgenesis and karyotype 46, XY are observed. In the postnatal and prepubescent period, this disease has no clinical manifestations and is asymptomatic, which makes diagnosis difficult. The first signs of the syndrome appear in puberty in the form of underdevelopment of secondary sexual characteristics. This review presents the criteria based on which such a diagnosis as Swyer syndrome can be made. The main diagnostic methods are highlighted, the possibilities of both surgical treatment of patients and drug treatment due to hormone replacement therapy are considered. Verification of the syndrome contributes to a more thorough examination, which will allow you to determine management tactics and avoid complications from other organs and systems.

Keywords: Swyer syndrome, gonadoblastoma, dysgerminoma, karyotyping, gonadal dysgenesis

For citation: Karachentsova Irina V., Sibirskaia Elena V., Dyadik Tatyana G., Chernysheva Mariia Yu., Osmanova Kristina A., Golubkova Varvara M., Arutunyan Anna V., Sysoeva Angelina A. Swyer Syndrome: Clinical Case of Gonadal Dysgenesis in a 15-year-old Girl. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):344–349. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2786>

ориентировочно встречается с частотой 1 случай на 80–100 тыс. [2].

Эмбриогенез половой системы прямо зависит от набора половых хромосом эмбриона. Урогенитальный тракт развивается на 4–6-й нед гестации из целомического эпителия: образуются почки, надпочечники, гонады и репродуктивный тракт. Ген *SRY* (sex-determining region Y) находится на коротком плече Y-хромосомы и у большинства млекопитающих, в том числе у человека, принимает непосредственное участие в дифференцировке гонад по мужскому типу. При считывании гена *SRY* синтезируется фактор транскрипции, который сигнализирует о траектории развития индифферентных гонад в яички на 6-й нед гестации. *SRY* индуцирует экспрессию *SOX9*, который, в свою очередь, активирует и поддерживает дифференцировку гонад по мужскому типу. Таким образом, в случае инактивации гена *SRY* (например, делеции короткого плеча Y-хромосомы) или нечувствительности клеток организма к продуктам транскрипции данного гена гонады представлены соединительнотканью. Дифференцировка наружных и внутренних половых органов идет по женскому типу в случае отсутствия гормональной активности фетального яичка, оно не вырабатывает антимюллеровскую субстанцию, так как, согласно закону эмбриологии Карла фон Бэра о зародышевом сходстве, любой плод стремится к феминизации.

При полной агенезии гонад соматические аномалии отсутствуют: матка небольших размеров, трубы тонкие, длинные, зачастую извитые, влагалище емкое. Однако на месте яичников имеются лишь рудименты гонад в виде тяжа, которые при гистологическом исследовании представляют собой строму со стерильными семенными канатиками, высланными клетками Сертоли незрелого типа и типичными клетками Лейдига. При гормональном исследовании определяется повышенный уровень гонадотропинов, низкий уровень эстрадиола, так как нарушена система обратной связи, а в рудиментарных яичниках не осуществляется выработка эстрогенов. Однако при злокачественной трансформации рудиментарных гонад в гонадобластому уровень гонадотропинов и эстрогенов оказывается в пределах референсных значений, также вторичные половые признаки не соответствуют нормам половой формулы по Таннеру, поэтому необходимо кариотипирование с целью уточнения диагноза [3].

Причиной дисгенезии гонад являются мутации генов *WT1*, *SRY*, *SOX9*, *DHH*, *ATRX*, *ARX*, *SF1*, *MAP3K1* и *NR5A1*, которые ответственны за дифференцировку яичка, несмотря на мужской генотип, или чрезмерная экспрессия факторов *DAX1*, *SOX9*, которые препятствуют нормальной дифференцировке яичка [4]. 10–20% женщин с синдромом Свайера имеют делецию в ДНК-связывающей области гена *SRY2*, в то время как в остальных 80–90% случаев ген *SRY* является нормальным, и тогда, вероятнее всего, вовлекаются другие факторы, участвующие в дифференцировке яичка [4]. Ряд авторов считают, что синдром Свайера — это рибосомопатия, связанная с многократными миссенсами в РНК-геликазе *DHX37*, но все еще ведутся поиски однозначных доказательств данной гипотезы [5].

Интересно заметить, что синдром Свайера может быть обнаружен не только у людей, но и у других млекопитающих. Так, в одном из исследований на крупном рогатом скоте с подозрением на инверсию пола при кариотипировании отметили делецию участка хромосомы с геном *SRY*, а также мутации в нуклеотидной последовательности этого гена и других при неполной делеции Y-хромосомы. При некропсии гонад особей жен-

ского пола было обнаружено, что гистологическая картина соответствует недоразвитым яичкам [6].

Обычно заболевание диагностируется в раннем подростковом возрасте, что связано с отставанием в развитии вторичных половых признаков и аменореей, но может обнаруживаться и во взрослом возрасте у пациенток с опухолями малого таза, как правило, гонадобластомами (до 30% случаев). При физикальном обследовании обращает на себя внимание высокий или выше среднего рост данных пациенток в связи с поздним окостенением точек роста из-за дефицита эстрогенов [7], что выявляется на рентгенографии с определением костного возраста.

Известны случаи поздней постановки диагноза пациенткам ввиду неоднозначных результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и обилия заболеваний, связанных с первичной аменореей [8].

Лечение синдрома Свайера направлено на устранение недостаточности функции яичников и включает в себя индукцию полового созревания с помощью эстроген-содержащих лекарственных средств для развития вторичных половых признаков и длительную комбинированную заместительную терапию гормональными препаратами, содержащими эстрогены и прогестерон [9].

Для осуществления репродуктивной функции женщинам с синдромом Свайера необходимо обратиться к врачам-репродуктологам, воспользоваться методами вспомогательных репродуктивных технологий с донорской программой, поскольку собственные яйцеклетки у пациенток с данным заболеванием не созревают. Применение вспомогательных репродуктивных технологий является успешным методом реализации репродуктивной функции, так как патологии, связанной с имплантацией плодного яйца в эндометрий и его развитием при правильном ведении беременности и дозированной гормональной поддержке, не наблюдается [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка К., 15 лет. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей без осложнений, и 2-х родов. Масса тела при рождении — 3900 г, длина — 49 см. Профилактические прививки сделаны по возрасту, физическое развитие гармоничное. Хронические заболевания отрицает. Росла и развивалась по возрасту. Аллергологический анамнез не отягощен. Период новорожденности и раннего детства протекал без особенностей. В детстве перенесла бронхит, ОРВИ и ветряную оспу.

Анамнез заболевания: в декабре 2022 г. (за месяц до осмотра) появились периодические боли внизу живота, бригадой скорой медицинской помощи доставлена в стационар по месту жительства. При обследовании в стационаре по месту жительства была выявлена аплазия матки и яичников.

Физикальное обследование

На момент поступления в январе рост пациентки — 173 см, масса тела — 54 кг (индекс массы тела — 17,7), аномалий со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной и дыхательной систем не выявлено. Живот при пальпации был мягким, доступным глубокой пальпации во всех отделах, безболезненным. Сознание пациентки ясное, состояние удовлетворительное, менингеальная симптоматика отсутствует. В связи с высоким риском тромбоза из-за гиперактивности VIII фактора свертывания (206%) пациентка дополнительно получала антикоагулянт — низкомолекулярный гепарин прямого действия.

Диагностические процедуры

Были выполнены рутинные анализы: гемоглобин — 130 г/л (N 115–150 г/л), эритроциты — $4,46 \times 10^{12}$ /л (N $3,6\text{--}5,1 \times 10^{12}$ /л), гематокрит — 41% (N 35–45%), тромбоциты — 343×10^9 /л (N $160\text{--}360 \times 10^9$ /л), лейкоциты — $2,34 \times 10^9$ /л (N $4\text{--}9 \times 10^9$ /л), нейтрофилы — 54,7% ($1,28 \times 10^9$ /л) (N 48–78%), эозинофилы — 10,3% ($0,24 \times 10^9$ /л) (N 0,5–5%), базофилы — 2,1% ($0,05 \times 10^9$ /л) (N 0–1%), лимфоциты — 17,5% ($0,41 \times 10^9$ /л) (N 19–37%), моноциты — 15,4% ($0,36 \times 10^9$ /л) (N 3–11%). Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза — 89 Ед/л (N < 40 Ед/л), аспартатаминотрансфераза — 69 Ед/л (N < 40 Ед/л), лактатдегидрогеназа — 202 МЕ/л (N < 250 МЕ/л). Коагулограмма без патологических изменений.

Пациентке была проведена рентгенография костей кисти и запястья для определения костного возраста, по результатам которой выдано следующее заключение: определяются ядра окостенения сесамовидных костей в I пястно-фаланговых суставах, что соответствовало костному возрасту 11–11,5 лет. Было выдано направление на взятие крови для определения уровня гормонов: лютеинизирующий гормон (ЛГ) — 41,35 МЕ/л (N 3,35 МЕ/л), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — 104,06 МЕ/л (N 3,52 МЕ/л), пролактин — 198,52 мМЕ/л (N 196–288 мМЕ/л), тестостерон — 0,45 нмоль/л (N 0,62 нмоль/л), эстрадиол — < 37 пмоль/л (N 155,5 пмоль/л), дегидроэпиандростерон-сульфат — 5,78 мкмоль/л (N 2–10 мкмоль/л), альфа-фетопротеин — 4,1 МЕ/мл (N < 10 МЕ/мл), бета-субъединица хорионического гонадотропина человека — 2,1 МЕ/л (N < 5 МЕ/л).

Пациентка была выписана из стационара с диагнозом «дисгерминома 3В» для повторной госпитализации в марте того же года с целью проведения иссечения опухоли в брюшной полости, которая была визуализирована при компьютерной томографии (КТ).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) за мочевым пузырем в малом тазу было выявлено образование $91 \times 104 \times 88$ мм неоднородной структуры с жидкостными участками и перегородками. Матка и гонады не определялись. Молочные железы: справа — 9×42 мм, слева — 9×46 мм. На КТ визуализировалось крупное гетерогенное кистозно-солидное мультинодулярное образование с четкими бугристыми контурами общим размером $83 \times 98 \times 120$ мм. Солидный компонент накапливал контрастное вещество в артериальную фазу до 52 HU, в венозную — до 67 HU, условно кистозный компонент правильной округлой формы контраст не накапливал. Был также выявлен измененный лимфоузел слева вдоль подвздошных артерий размером до 22 мм, пери- и интранодулярно, преимущественно по передне-нижней стенке, визуализировались извитые артериальные стволы до 2,3 мм в диаметре (неоангиогенез), в нижних отделах опухоли на уровне промежности визуализировались эктазированные до 4 мм извитые вены. Матка и яичники как отдельные структуры не определялись. Топография малого таза была не изменена.

Медицинские вмешательства

Пациентка консультирована детским онкологом: имеются убедительные данные за онкопатологию и озлокачествление опухоли, исходя из результатов КТ о визуализации крупного гетерогенного кистозно-солидного мультинодулярного образования с бугристыми контурами и накоплением контрастного вещества в артериальную и венозную фазы, изменений лимфоузла слева вдоль подвздошной артерии и неоангио-

генеза по передне-нижней стенке образования. Было рекомендовано оперативное лечение в экстренном порядке — удаление образования с последующим гистологическим исследованием.

Была проведена лапаротомия, удаление опухоли забрюшинного пространства. Выполнена срединная лапаротомия. Матка не определялась, опухоль заполняла объем от лонного сочленения до ануса, широким основанием забрюшинно прилежала к правой подвздошной области, к задней стенке мочевого пузыря. В левой подвздошной области была выявлена гонада размером $2,5 \times 1,5 \times 1,5$ см с прилежащим плотным тяжом, впоследствии она была иссечена в ходе данной операции. Весь резецированный материал был направлен на патолого-анатомическое исследование.

Клинический диагноз

По результатам патологоанатомического заключения удаленных тканей материал был определен как билатеральная дисгерминома с прорастанием за пределы капсулы яичника справа, распространением по брюшине. Было выявлено наличие петрификатов, отсутствие в строме слева фолликулов, что свидетельствовало о трансформации гонадобластомы в дисгерминому.

Пациентка была направлена на консультацию к генетику для проведения кариотипирования, по результатам которого был поставлен диагноз: «Синдром Свайера (чистая агенезия гонад при кариотипе 46, XY). Первичный гипергонадотропный гипогонадизм».

Динамика и исходы

Пациентка была выписана с рекомендациями: контроль рентгенографии кисти — через 6 мес, контроль гормонального профиля — через 6 мес, заместительная гормональная терапия препаратом эстрадиола валерата — 2 мг/сут.

После 4 блоков полихимиотерапии ребенок перенес тромбоэмболию артерий нижней доли правого легкого, в связи с чем были назначены антикоагулянты. Была назначена терапия в виде 2 мг/сут эстрадиола валерата ежедневно и 3,75 мг/сут варфарина.

Спустя 6 мес ребенок поступил в отделение гинекологии для контрольного обследования и лечения. На УЗИ гениталий за мочевым пузырем визуализировались матка, представленная в виде тяжа, и влагалище. Матка размером $40 \times 19 \times 28$ мм, эндометрий — 4 мм, высокой эхогенности. Гонады удалены. Была проведена контрольная рентгенография костей кисти для определения костного возраста, который соответствовал 11–11,5 годам. По результатам обследования девочка была переведена на терапию комбинированным оральным контрацептивом, содержащим дезогестрел 150 мкг и этинилэстрадиол 30 мкг, в непрерывном режиме 3–6 мес, далее по схеме 21–7.

Через полгода девочка была госпитализирована в отделение гинекологии для повторного контрольного обследования. Проходила терапию комбинированным оральным контрацептивом с дезогестрелом 150 мкг и этинилэстрадиолом 30 мкг (непрерывно) и варфарином по 3,75 мг/сут. Отмечала увеличение роста на 5 см. На момент осмотра ее рост составлял 179 см. Было проведено контрольное рентгенографическое исследование костей кисти, при котором было выявлено наличие синостозов в концевых фалангах, что соответствовало костному возрасту 13,5–14 лет. При УЗИ малого таза матка представлена в виде мышечного тяжа размерами $41 \times 15 \times 22$ мм, М-эхо линейное, состояние

после гонадэктомии. В результате терапии уровень ФСГ был равен 37,69 МЕ/л (N 3,52 МЕ/л), ЛГ — 9,14 МЕ/л (N 3,35 МЕ/л), эстрадиола — < 36,7 пмоль/л (N 155,5 пмоль/л), тестостерона — 0,76 нмоль/л (N 0,62 нмоль/л). Отмечена положительная динамика, в связи с чем было принято решение продолжить терапию комбинированным оральным контрацептивом, имеющим в своем составе дезогестрел 150 мкг и этинилэстрадиол 30 мкг, в режиме 21–7 в течение 3–6 мес. Рекомендованы наблюдение гинеколога по месту жительства и повторная госпитализация через полгода.

Временная шкала
Хронология течения болезни пациента, ее ключевые события и прогноз представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ
Полная 46, XY дисгенезия гонад (синдром Свайера) — очень редкое (частота встречаемости до 1 на 100 тыс.), а потому и очень трудное в диагностике заболевание. Синдром чаще ассоциирует с мутацией гена SRY, однако наличие тех же симптомов может быть характерным и для других генетических заболеваний. Например, синдром Фрайзера из-за мутации гена WT1, что, помимо отставания в формировании вторичных половых призна-

ков, характеризуется еще и нефротическим синдромом (гиперальбуминурия, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, отечный синдром). Также известен такой синдром, как синдром Дениса – Драша с развитием опухоли Вильмса (нефробластома). Мутация гена SF1 приводит к первичной надпочечниковой недостаточности, что проявляется в виде гиперпигментации, снижения артериального давления и массы тела; мутация гена SOX9 ассоциирует с проявлениями кампомелической дисплазии и характеризуется искривлениями длинных трубчатых костей; мутация гена ATRX приводит к α-талассемии, задержке физического развития и нарушению формирования пола [11, 12].

Перечисленные синдромы являются поводом для использования молекулярно-генетического исследования с целью верификации диагноза в тех случаях, когда это необходимо как вспомогательный метод диагностики.

Обычно первой жалобой у пациенток в препубертатном и пубертатном периодах является задержка полового развития, что характеризуется слаборазвитыми молочными железами, аменореей, недостаточным оволошением, гипоплазией матки или генитальным инфантилизмом (несоразмерное тело матки по отношению к шейке матки), евнухоподобным телосложением, атрофией

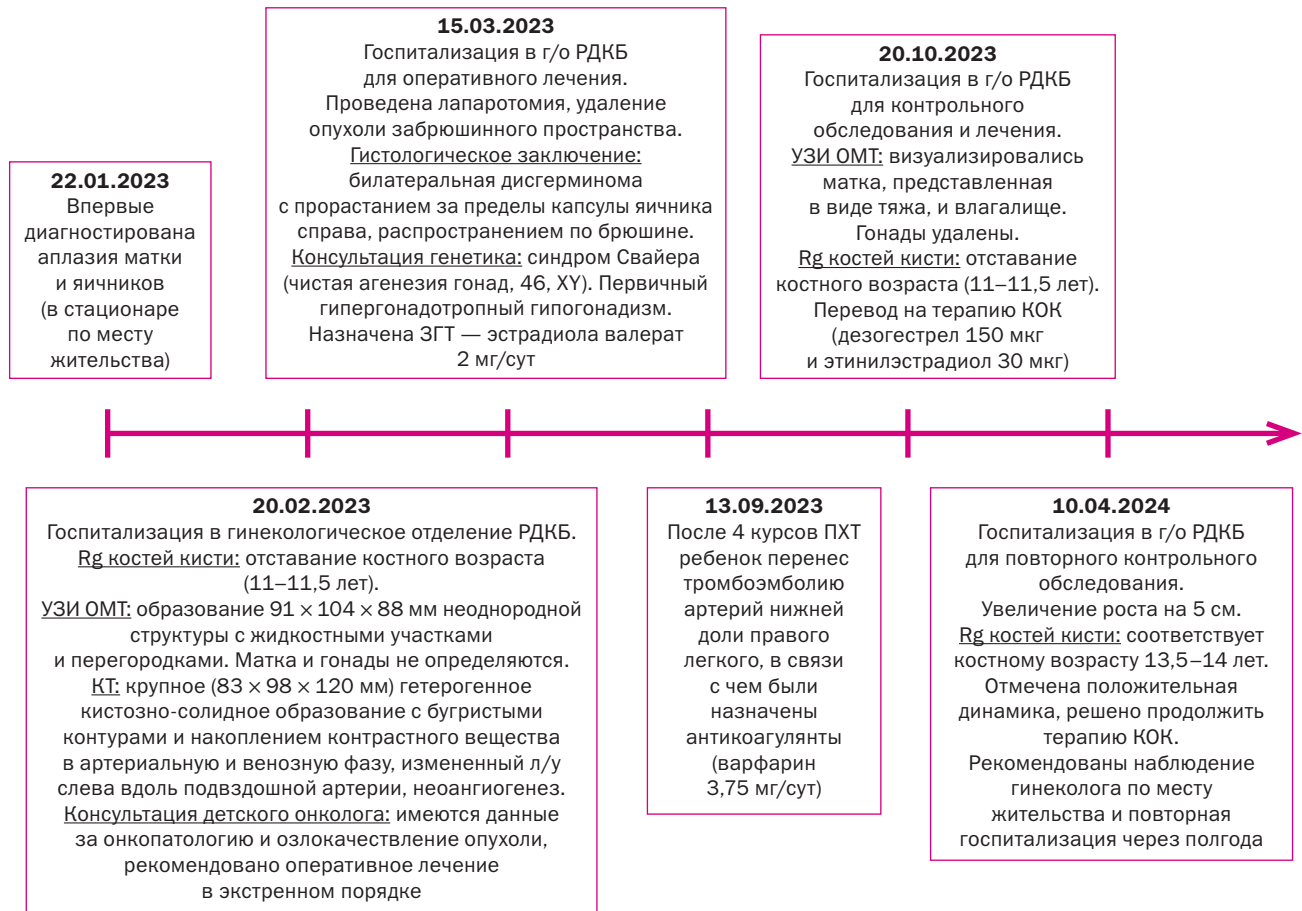


Рисунок. Временная шкала наблюдения за пациентом
Figure. Timeline of patient observation

Примечание. ЗГТ — заместительная гормональная терапия; УЗИ — ультразвуковая диагностика; ОМТ — органы малого таза; Rg — рентгенография; КОК — комбинированный оральный контрацептив; КТ — компьютерная томография; л/у — лимфоузел; ПХТ — паллиативная химиотерапия.
Note. HRT (ЗГТ) — hormone replacement therapy; US (УЗИ) — ultrasound; PO (OMT) — pelvic organs; Rg — radiography; COC (КОК) — combined oral contraceptive; CT (КТ) — computer tomography; LN (л/у) — lymph node; PCT (ПХТ) — palliative chemotherapy.

слизистой оболочки влагалища, недоразвитием половых губ и клитора.

В связи с яркой клиникой задержки полового развития постпубертатная диагностика синдрома довольно редка. Стоит отметить, что полная 46, XY дисгенезия гонад увеличивает риск развития гонадобластомы (до 30%). Гонадобластома при синдроме Свайера нередко бывает двусторонней и имеет тенденцию к озлокачествлению и превращению в дисгерминому в 22% случаев [13, 14]. Так, при проведении биопсии резецированного во время лапароскопии материала у пациентки 15 лет была выявлена дисгерминома 3В. Так как даже при использовании высокоточных МРТ- и КТ-исследований невозможно точно установить природу опухоли, а тенденция к озлокачествлению высока, то пациенткам рекомендуется проводить профилактическую билатеральную гонадэктомию с последующим гистологическим исследованием образцов [15, 16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Свайера — это генетическое нарушение, связанное с дифференцировкой пола и приводящее к дисгенезии гонад, что, как следствие, проявляется отставанием в формировании вторичных половых признаков и развитием первичной аменореи.

Очень важна ранняя диагностика синдрома Свайера, так как он связан с высоким риском таких злокачественных опухолей, как гонадобластома и дисгерминома, которые могут развиваться и в раннем возрасте. Для своевременной диагностики и во избежание осложнений рекомендовано всем пациенткам с первичной аменореей в возрасте старше 15 лет проводить исследование гормонального профиля, УЗИ органов малого таза и в дальнейшем решать вопрос о необходимости кариотипирования, в отдельных случаях — молекулярно-генетического исследования [12, 17].

Лечение синдрома Свайера требует мультидисциплинарного подхода, привлечения нескольких специалистов, включая генетика, гинеколога, эндокринолога, онколога, клинического психолога, для предотвращения озлокачествления, индукции полового созревания, коррекции репродуктивной функции и психологической поддержки пациентов [18, 19].

ВКЛАД АВТОРОВ

И.В. Караченцова — редактирование статьи, разработка дизайна исследования.

Е.В. Сибирская — редактирование статьи, разработка дизайна исследования.

Т.Г. Дядик — редактирование статьи, разработка дизайна исследования.

М.Ю. Чернышева — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Swyer GI. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Br Med J*. 1955;2(4941):709–712. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4941.709>
2. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG*. 2008;115(6):737–741. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01703.x>
3. Dural O, Evruke I, Can S, et al. Atypical Presentation of Swyer Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(6):645–647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpagn.2019.07.007>
4. Banoth M, Naru RR, Inamdar MB, Chowhan AK. Familial Swyer syndrome: a rare genetic entity. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(5):389–393. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1393662>

К.А. Османова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

В.М. Голубкова — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

А.В. Артюнян — обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста статьи, работа со списком литературы.

А.А. Сысоева — оформление списка литературы, участие в написании статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Irina V. Karachentsova — editing, study design development.

Elena V. Sibirskaya — editing, study design development.

Tatyana G. Dyadik — editing, study design development.

Mariia Yu. Chernysheva — review of scientific publications, writing, working with the list of references.

Kristina A. Osmanova — review of scientific publications, writing, working with the list of references.

Varvara M. Golubkova — review of scientific publications, writing, working with the list of references.

Anna V. Arutunyan — review of scientific publications, writing, working with the list of references.

Angelina A. Sysoeva — registration of the list of references, writing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

И.В. Караченцова

<https://orcid.org/0000-0002-0254-690X>

Е.В. Сибирская

<https://orcid.org/0000-0002-4540-6341>

М.Ю. Чернышева

<https://orcid.org/0000-0002-6450-3905>

К.А. Османова

<https://orcid.org/0000-0003-3753-3508>

В.М. Голубкова

<https://orcid.org/0000-0003-1513-2455>

А.В. Артюнян

<https://orcid.org/0009-0003-2832-2132>

А.А. Сысоева

<https://orcid.org/0009-0000-4966-0665>

5. McElreavey K, Pailhoux E, Bashamboo A. DHX37 and 46,XY DSD: A New Ribosomopathy? *Sex Dev*. 2022;16(2-3):194–206. doi: <https://doi.org/10.1159/000522004>

6. Berry DP, Herman EK, Carthy TR, et al. Characterisation of eight cattle with Swyer syndrome by whole-genome sequencing. *Anim Genet*. 2023;54(2):93–103. doi: <https://doi.org/10.1111/age.13280>

7. Верховых Е.В., Гирш Я.В., Калинин Н.Ю. Клинический случай чистой дисгенезии гонад — синдрома Свайера // *Вестник СурГУ. Медицина*. — 2022. — № 2. — С. 65–68. — doi: <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-2-65-68> [Verkhovyykh EV, Girsh YaV, Kalinchenko NYu. Clinical Case of Pure Gonadal Dysgenesis — Swyer Syndrome. *Vestnik SurGU. Medicina*.

2022;(2):65–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2022-2-65-68>

8. Cherukuri S, Jajoo SS, Dewani D, Andela M. The Mysteries of Primary Amenorrhea: Swyer Syndrome. *Cureus*. 2022;14(8):e28170. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.28170>

9. Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(2):79–91. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.235>

10. Alam S, Boro H, Goyal A, Khadgawat R. 46,XY Complete Gonadal Dysgenesis with Pubertal Virilisation due to Dysgerminoma/Gonadoblastoma. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e235501. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235501>

11. Газизова Г.Р., Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р., Акбиров А.И. Синдром Свайера // Медицинский вестник Юга России. — 2020. — Т. 11. — № 3. — С. 65–68. — doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68> [Gazizova GR, Valeeva FV, Shaydullina MR, Akbirova EI. Swyer Syndrome. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(3):65–68. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-65-68>]

12. Латышев О.Ю., Самсонова Л.Н., Касаткина Э.П. и др. Риск развития опухоли гонад у пациентов с дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY // Бюллетень сибирской медицины. — 2015. — Т. 14. — № 5. — С. 41–46. — doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-41-46> [Latyshev OYu, Samsonova LN, Kasatkina EP, et al. The risk for developing tumor in patients with gonadal dysgenesis 46,XY. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2015;14(5):41–46. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-5-41-46>]

13. Bumbulienė Ž, Varytė G, Geimainaitė L. Dysgerminoma in a Prepubertal Girl with Complete 46XY Gonadal Dysgenesis: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(5):599–601. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpaa.2020.04.007>

14. Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А. и др. Клиническое наблюдение успешной беременности при «чистой» форме дисгенезии гонад — синдроме Свайера // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2019. — Т. 6. — № 4. — С. 225–228. — doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-225-228> [Timokhina EV, Afanas'yeva NV, Samoylova YA, et al. Clinical case of a successful pregnancy with the complete form of gonadal dysgenesis — Swyer syndrome. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019;6(4):225–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-225-228>]

15. King TFJ, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(6):504–510. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000113>

16. Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, et al. The XY female and SWYER syndrome. *Urol Case Rep*. 2019;26:100939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100939>

17. Адамьян Л.В., Сибирская Е.В., Копылов И.В. Интерсексуальная патология у пациентов детского возраста // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2016. — № 2. — С. 16–17. [Adamyany LV, Sibirskaya EV, Kopylov IV. Interseksual'naya patologiya u patsientov detskogo vozrasta. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016;(2):16–17. (In Russ).]

18. Elzaia M, McElreavey K, Bashamboo A. Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(1):101633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101633>

19. Weisshaupt K, Henrich W, Neymeyer J, Weichert A. Mode of delivery of women with Swyer syndrome in a German case series. *J Perinat Med*. 2021;49(6):725–732. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0562>

Статья поступила: 03.05.2024, принята к печати: 16.08.2024
The article was submitted 03.05.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Караченцова Ирина Васильевна, к.м.н. [*Irina V. Karachentsova*, MD, PhD]; **адрес:** 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., building 7, Moscow, 117997, Russian Federation]; **e-mail:** 5053104@list.ru; **eLibrary SPIN:** 6520-9747

Сибирская Елена Викторовна, д.м.н., профессор [*Elena V. Sibirskaya*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elsibirskaya@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1356-9252

Дядик Татьяна Григорьевна [*Tatyana G. Dyadik*, MD]; **e-mail:** t.dyadik@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7908-0367

Чернышева Мария Юрьевна, ординатор [*Mariia Yu. Chernysheva*, resident]; **e-mail:** mariiachernysheva21@gmail.com

Османова Кристина Ахмедхановна, ординатор [*Kristina A. Osmanova*, resident]; **e-mail:** kristi.os2001@gmail.com

Голубкова Варвара Михайловна [*Varvara M. Golubkova*, MD]; **e-mail:** golubkova.bb@gmail.com

Арутюнян Анна Вардановна, студентка [*Anna V. Arutunyan*, student]; **e-mail:** anvarut.amok@gmail.com

Сысоева Ангелина Алексеевна, студентка [*Angelina A. Sysoeva*, student]; **e-mail:** angelinas0909@mail.ru

А.Н. Лазарева¹, Ю.В. Тихонович^{2, 4}, А.Ю. Ртищев^{2, 3}, И.Г. Воронцова³, И.Г. Рыбкина², Е.Е. Петряйкина^{2, 3}

¹ Детская городская поликлиника № 122, Москва, Российская Федерация

² Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация

³ РДКБ, Москва, Российская Федерация

⁴ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Детский мультисистемный воспалительный синдром у пациента с комой с гиперосмолярным компонентом при манифестации сахарного диабета 1-го типа: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Петряйкина Елена Ефимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог ДЗМ и Минздрава России в Центральном федеральном округе Российской Федерации, директор, врач детский эндокринолог, врач-педиатр Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач детский эндокринолог эндокринологического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, e-mail: lepet_morozko@mail.ru; Director@rdkb.ru

Обоснование. Ввиду редкости сочетания впервые выявленного сахарного диабета 1-го типа (СД1), COVID-19, мультисистемного воспалительного синдрома каждый зарегистрированный случай представляет собой ценный опыт и повышает осведомленность медицинских работников. **Описание клинического случая.** Мальчик, 7 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный». На 2-е сут развилась кетоацидотическая кома с гиперосмолярным компонентом, получен положительный тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к SARS-CoV-2, по данным КТ головного мозга описана картина субарахноидального кровоизлияния. На 3-и сут отмечались макрогематурия, периферические отеки, пастозность лица; клиническая картина и данные лабораторных обследований соответствовали «цитокиновому шторму» с развитием полиорганной недостаточности. На 5-е сут отмечались тонико-клонические судороги, кровянистое отделяемое из носоглотки. На 6-е сут получен отрицательный ПЦР-тест к SARS-CoV-2, на рентгенограммах органов грудной клетки — неоднородное снижение пневматизации в базальных отделах с двух сторон, двусторонний гидроторакс. На 9-е сут отмечались менингеальные симптомы. На 14-е сут зарегистрирован повторный эпизод судорожного приступа, а изменения головного мозга по результатам МРТ были расценены как воспалительно-демиелинизирующее поражение на фоне течения мультисистемного воспалительного синдрома и СД либо как задняя обратимая энцефалопатия (PRES-синдром). На фоне назначения иммуномодулирующей, антикоагулянтной, антибактериальной, противовирусной терапии в состоянии ребенка отмечалась положительная динамика. На 18-е сут пациент в стабильном состоянии средней тяжести был переведен в отделение детской эндокринологии для дальнейшего лечения. Через 14 дней ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. **Заключение.** Данный клинический случай может являться подтверждением риска развития мультисистемного воспалительного синдрома у пациентов детского возраста с СД1 и COVID-19, что требует междисциплинарного подхода и назначения терапии, входящей в стандарты ведения детей с мультисистемным воспалительным синдромом.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, впервые выявленный сахарный диабет 1-го типа, дети и подростки, особенности манифестации, диабетический кетоацидоз, детский мультисистемный воспалительный синдром

Для цитирования: Лазарева А.Н., Тихонович Ю.В., Ртищев А.Ю., Воронцова И.Г., Рыбкина И.Г., Петряйкина Е.Е. Детский мультисистемный воспалительный синдром у пациента с комой с гиперосмолярным компонентом при манифестации сахарного диабета 1-го типа: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):350–360. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2787>

ОБОСНОВАНИЕ

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, привела к объявлению пандемии по всему миру. Дети переносят данную инфекцию легче, чем взрослые. Более чем в 90% случаев COVID-19 протекает у детей бессимптомно, в лег-

кой или среднетяжелой форме. Но с марта 2020 г. стали появляться сведения о заболевании, похожем по клиническим проявлениям на болезнь Кавасаки, сопровождавшемся развитием выраженного гипервоспалительного ответа у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [1, 2]. Со временем было сформулировано

клиническое определение этого синдрома, который был назван мультисистемным воспалительным синдромом у детей (ДМВС), связанным с COVID-19: пациент в возрасте до 21 года, поступающий с лихорадкой, лабораторными признаками воспаления (повышение уровня С-реактивного белка (СРБ)), клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с поражением двух и более систем организма и наличием маркеров инфекции COVID-19 (обнаружение РНК SARS-CoV-2, или обнаружение специфического антигена SARS-CoV-2, или обнаружение специфических антител к SARS-CoV) [3]. У детей с ДМВС часто наблюдаются стойкая лихорадка (100%), поражение желудочно-кишечного тракта (84%), нарушение в работе сердечно-сосудистой системы (75%), неврологическая симптоматика (26–56%), респираторные симптомы (12–34%) и острая почечная недостаточность (18,2%) [4]. Также в иностранной литературе описано несколько случаев ДМВС у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом (СД) 1-го типа (ВБСД1) — во Вьетнаме [5], Индии [6], США [7] и Египте [8]. В российской литературе описан один случай [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Мальчик, 7 лет. Ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне ожирения и повышенного артериального давления (АД) во II триместре. Роды срочные, путем планового кесарева сечения (первая бере-

менность — кесарево сечение). При рождении длина тела — 53 см, масса — 3700 г, по шкале APGAR — 8/9 баллов. Приложен к груди сразу. На грудном вскармливании до 2,5 мес, далее был переведен на искусственное вскармливание, прикорм введен по возрасту. Перенесенные заболевания: пневмония в 2,5 мес, ОРВИ, ветряная оспа. Вакцинация без особенностей, по возрасту. С раннего возраста имел избыток массы тела. Аллергологический анамнез неотягощен. Травм, операций не было. Наследственность по эндокринопатиям: у матери — ожирение, у бабушки по материнской линии — СД2.

Из анамнеза известно, что в течение 3 мес до момента госпитализации у ребенка отмечалось выраженное снижение массы тела, но жалоб на полиурию, полидипсию не было. За 2–3 нед до поступления в стационар пациент перенес острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ). За 3 дня до госпитализации появились головокружение, тахикардия (до 112 уд./мин) и рвота. На следующий день присоединились выраженная слабость и сонливость, тахикардия сохранялась; обратились к педиатру по месту жительства, было проведено исследование уровня глюкозы крови натощак. В день поступления в стационар гликемия натощак составила 15 ммоль/л. Бригадой скорой медицинской помощи доставлен в районную больницу по месту жительства, при поступлении глюкоза крови — 18,5 ммоль/л, в общем анализе мочи отмечались кетонурия, глюкозурия; проводилась инфузионная терапия NaCl 0,9% 600 мл, после чего ребенок

Anastasia N. Lazareva¹, Yulia V. Tikhonovich^{2, 4}, Alexey Yu. Rtishchev^{2, 3}, Inna G. Vorontsova³, Irina G. Rybkina², Elena E. Petryaykina^{2, 3}

¹ Children's Municipal Polyclinic No. 122, Moscow, Russian Federation

² V.E. Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome in a Patient with a Coma with a Hyperosmolar Component in the Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical Case

Background. Due to the rarity of the combination of emergence diabetes mellitus type 1 (DM1), COVID-19, and multisystem inflammatory syndrome, each reported case represents valuable experience and increases the awareness of medical professionals. **Clinical case description.** A 7-year-old boy was admitted to the intensive care unit with a diagnosis of diabetes mellitus type 1, first identified. On day 2, ketoacidotic coma with a hyperosmolar component developed, a positive polymerase chain reaction (PCR) test for SARS-CoV-2 was obtained, and a picture of subarachnoid hemorrhage was described according to CT scans of the brain. On day 3, macrohematuria, peripheral edema, pasty complexion were noted; the clinical picture and laboratory examination data corresponded to a "cytokine storm" with the development of multiple organ failure. On day 5, tonic-clonic seizures and bloody discharge from the nasopharynx were noted. On day 6, a negative PCR test for SARS-CoV-2 was obtained, on chest X-rays there was a heterogeneous decrease in pneumatization in the basal sections on both sides, and bilateral hydrothorax. On day 9, meningeal symptoms were noted. On day 14, a repeated episode of a convulsive attack was registered, and changes in the brain according to MRI results were regarded as an inflammatory demyelinating lesion against the background of the course of multisystem inflammatory syndrome and DM or as posterior reversible encephalopathy (PRES syndrome). Against the background of the appointment of immunomodulatory, anticoagulant, antibacterial, antiviral therapy, positive dynamics was noted in the child's condition. On day 18, the patient in a stable condition of moderate severity was transferred to the Department of Pediatric Endocrinology for further treatment. After 14 days, the child was discharged from the hospital in a satisfactory condition.

Conclusion. This case report may confirm the risk of developing multisystem inflammatory syndrome in children with DM1 and COVID-19, which requires an interdisciplinary approach and the appointment of therapy included in the standards of management of children with multisystem inflammatory syndrome.

Keywords: COVID-19 pandemic, emergence diabetes mellitus type 1, paediatric patients, mode of onset, diabetic ketoacidosis, multisystem inflammatory syndrome in children

For citation: Lazareva Anastasia N., Tikhonovich Yulia V., Rtishchev Alexey Yu., Vorontsova Inna G., Rybkina Irina G., Petryaykina Elena E. Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome in a Patient with a Coma with a Hyperosmolar Component in the Manifestation of Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):350–360. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2787>

был доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Морозовской детской городской клинической больницы (МДГКБ).

Физикальная диагностика

При поступлении в ОРИТ рост составлял 140 см (*SDS* роста — +2,56), масса тела — 38 кг (*SDS* ИМТ — +1,81). Ребенок находился в состоянии глубокого оглушения, по шкале комы Глазго (ШКГ) — 13 баллов. Температура тела — 37,1 °С. Цвет кожных покровов бледно-розовый. При исследовании микроциркуляции симптом белого пятна (СБП) — 5 с, конечности холодные на ощупь. Влажность кожи снижена, тургор был сохранен. Цианоза, пастозности, периферических отеков и сыпи не отмечалось. Ребенок дышал самостоятельно, уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) — 100%. Аускультативно дыхание было везикулярным, ритм дыхания — тахипноэ, отмечалась одышка по типу дыхания Кулсмауля, частота дыхательных движений (ЧДД) — 38/мин. Гемодинамика стабильная, АД — 121/71 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 141 уд./мин. При аускультации сердца тоны ясные, ритм был правильным. При осмотре полости рта язык был обложен белым налетом. Живот симметричный, не увеличен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненности не отмечалось. Аускультативно перистальтика активная. Печень не выступала из-под края правой реберной дуги. При осмотре стула не было. Мочеиспускание самостоятельное, цвет мочи желтый.

Предварительный диагноз

На основании анамнеза, данных осмотра и лабораторных обследований верифицирован диагноз: «Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, острый кетоацидоз».

Диагностические процедуры

При поступлении по данным исследования кислотно-щелочного состояния крови (КЩС): pH 6,942 (7,260–7,360), парциальное давление углекислого газа (pCO_2) — 8,2 мм рт. ст. (здесь и далее указаны референсные значения 46–58), насыщение кислородом крови (SO_2) — 85,2 мм рт. ст. (67–92), калий (К) — 3,7 ммоль/л (3,5–5,1), натрий (Na) — 140,1 ммоль/л (135–145), кальций (Ca^{2+}) — 1,35 ммоль/л (1,13–1,32), хлор (Cl) — 121 ммоль/л (98–107), глюкоза — 19,5 ммоль/л (3,3–5,5), лактат — 2,2 ммоль/л (0,0–2,2), избыток оснований (BE) — –30,5 ммоль/л (–2,9–0,0), концентрация бикарбоната (HCO_3) — 1,7 ммоль/л (24,0–28,0).

В общем анализе крови (ОАК): гемоглобин общий — 146 г/л (110–140), гематокрит — 43,9% (40–48), лейкоцитоз — $18,4 \times 10^9/\text{л}$ (4,5–13,5), тромбоциты — $297 \times 10^9/\text{л}$ (180–320), эритроциты — $5,11 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,8–5), лимфоциты — $4,3 \times 10^9/\text{л}$ (1,2–3,0).

В биохимическом анализе крови: общий белок — 73 г/л (65–85), альбумин — 38 г/л (35–52), повышение уровня креатинина до 89,51 мкмоль/л (20,0–50,0), мочевины — 3,5 ммоль/л (1,6–4,6), СРБ — 1,8 мг/л (0–9), аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 15 Ед/л (10–47), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 15 Ед/л (24–49).

По данным коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 23,1 с (26,9–38,1), тромбиновое время (ТВ) — 23,2 с (19,3–28,4), концентрация фибриногена — 2,11 г/л (1,89–4,75), международное нормализованное отношение (МНО) — 0,92 (0,75–1,25), протромбиновое время — 10,9 с (10–14,6).

При серологическом исследовании IgM и IgG к SARS-CoV-2 не обнаружены.

Клинический диагноз

На основании анамнеза, данных лабораторных исследований и данных осмотра верифицирован диагноз: «Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, острый кетоацидоз».

Дифференциальная диагностика

Ввиду характерных для СД анамнеза и результатов лабораторных исследований дифференциальная диагностика не проводилась.

Медицинские вмешательства

За время нахождения в ОРИТ ребенок регулярно осматривался врачами анестезиологами-реаниматологами, неврологами, эндокринологами, оториноларингологами, нейрохирургами. Проводились лабораторные (определение КЩС, исследование ОАК и биохимического анализа крови, определение IgM, IgG к SARS-CoV-2, тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к SARS-CoV-2, исследование спинномозговой жидкости, бактериологические посевы) и инструментальные (рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), УЗИ плевральной полости, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (ГМ), компьютерная томография (КТ) ГМ, КТ ОГК, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ)) обследования.

Динамика и исходы

На момент перевода в ОРИТ МДГКБ состояние ребенка оценено как тяжелое за счет метаболических нарушений и неврологической симптоматики. С целью коррекции водно-электролитных нарушений и гипергликемии начата инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с титрацией дозы инсулина (0,05–0,1 Ед/кг/ч) под контролем гликемии, также в терапию добавлен дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки. Однократно с целью предотвращения отека ГМ был введен в/в капельно маннитол 250 мл.

На 2-е сут нахождения в ОРИТ (через 6 ч от начала лечения) в связи с отсутствием положительной динамики по данным КЩС (pH 6,95, BE — –28,5 ммоль/л, глюкоза — 35 ммоль/л, лактат — 1,0 ммоль/л, К — 3,0 ммоль/л, Na — 146 ммоль/л, Cl — 129 ммоль/л) увеличена доза инсулина до 0,1 Ед/кг/ч.

Через 4 ч после коррекции дозы — дальнейшее повышение уровня глюкозы крови; по данным КЩС: pH 7,018, BE — –24,5 ммоль/л, глюкоза — 40 ммоль/л, лактат — 1,3 ммоль/л, К — 2,8 ммоль/л, Na — 153 ммоль/л, Cl — 137 ммоль/л, доза инсулина увеличена до 0,15 Ед/кг/час.

Учитывая сохраняющуюся гипокалиемию, осуществлена дополнительная дотация калия. Через 4 ч после повторного увеличения дозы инсулина у ребенка уровень сознания снизился до сопора, ШКГ — 8 баллов, фото-реакция зрачков оставалась живая, температура тела повысилась до фебрильных цифр (38,1 °С). Сохранялась одышка по типу дыхания Кулсмауля, ЧДД — 25/мин, тахикардия до 143 уд./мин. Диурез был повышен (осмодиурез, также вводился фуросемид).

В связи с тяжестью состояния ребенок был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

В связи с выраженной гипотензией (АД до 84/41 мм рт. ст.) гемодинамика поддерживалась постоянным в/в введением норадреналина 1 мкг/кг/мин.

По данным КЩС: pH 6,961, BE — -24,2 ммоль/л, глюкоза — 38 ммоль/л, лактат — 2,7 ммоль/л, K — 2,9 ммоль/л, Na — 156 ммоль/л, Cl — 147 ммоль/л, осмолярность плазмы — 348 ммоль/л.

Верифицирован диагноз: «Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный, кетоацидотическая кома с гиперосмолярным компонентом».

К концу 2-х сут дальнейшее ухудшение состояния: уровень сознания — умеренная кома, ШКГ — 7 баллов, фотореакция зрачков отсутствует. По данным коагулограммы: АЧТВ — 20 с, ТВ — 33,5 с, концентрация фибриногена — 1,68 г/л, МНО — 1,12, протромбиновое время — 13,3 с. В биохимическом анализе крови повышение прокальцитонина до 4,26 нг/мл (0–5) и D-димера до 2,87 мг/л (0–0,28). Также был получен положительный ПЦР-тест определения РНК SARS-CoV-2.

По данным КТ ГМ: картина участков кровоизлияний в веществе правой лобной доли, височной доле, а также в теменной доле слева; множественные высокоплотные включения по ходу поверхностных вен и межполушарной щели; картина может соответствовать субарахноидальному кровоизлиянию; правосторонний этмоидит; был заподозрен тромбоз поверхностных вен головного мозга. По данным КТ ОГК: данных за очаговые и инфильтративные изменения не получено.

Пациенту был выставлен диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, сахарный диабет 1-го типа. Кетоацидотическая кома с гиперосмолярным компонентом. Подозрение на тромбоз поверхностных вен головного мозга».

К терапии был добавлен противовирусный препарат умифеновир 100 мг через зонд 4 раза в сутки, ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг 2 раза в день и эмпирически в рамках общей активности маркеров воспаления антибиотик широкого спектра действия амоксициллин с клавулановой кислотой 20 мг/кг/сут в/в 3 раза в сутки.

По данным дуплексного сканирования транскраниальных артерий и вен отмечается повышение линейных скоростей по магистральным артериям, преимущественно в правом полушарии (средняя мозговая артерия справа — 211 см/с), увеличение линейных скоростей по венам Розенталя.

На основании полученных результатов КТ ГМ с учетом основного заболевания, гиперкоагуляции по данным коагулограммы, СД1, клинической картины (угнетение сознания до комы I) у ребенка более вероятен тромбоз поверхностных вен ГМ.

Принимая во внимание угрозу тромботических осложнений, была добавлена антикоагулянтная терапия препаратом далтепарин натрия 2500 МЕ/сут подкожно 2 раза в день.

На 3-и сут на фоне проводимой терапии уровень сознания пациента варьировал от умеренной комы до сопора. На осмотр реагировал приоткрыванием глаз, взгляд не фиксировал, наблюдался лагофтальм, фотореакция зрачков была ослаблена, на боль реагировал гримасой недовольства. Сухожильные рефлексы конечностей и мышечный тонус снижены. Лихорадил субфебрильно до 37,9 °С. Диурез самостоятельный, в моче появилась макрогематурия.

По данным КЩС: pH 6,944–7,018, pCO₂ — 30,9–33,5 мм рт. ст., глюкоза — 23,4–29,9 ммоль/л, K — 1,53–1,78 ммоль/л, Na — 156,4–157,4 ммоль/л, осмолярность — 338,2–342,7 ммоль/л.

В ОАК: гемоглобин на нижней границе нормы — 110 г/л, гематокрит снижен до 32,2% (40–48), лейкоциты — $5,1 \times 10^9$ /л (4,5–13,5), тромбоцитопения

до 120×10^9 /л (180–320), эритроциты — $3,77 \times 10^{12}$ /л (3,8–5), лимфоциты — 1×10^9 /л.

По данным коагулограммы: АЧТВ — 30,1 с, ТВ — 41,3 с, концентрация фибриногена — 1,41 г/л, МНО — 1,42, протромбиновое время — 17 с.

По данным биохимического анализа крови: гипопроteinемия до 45 г/л, гипоальбуминемия до 26,7 г/л, повышение уровня креатинина до 207,57 мкмоль/л, мочевины — до 8,6 ммоль/л, гипокалиемия до 2 ммоль/л (3,5–5,5), гипернатриемия до 163 ммоль/л (130–150), повышение уровня СРБ до 41,7 ммоль/л, прокальцитонина — до 21,9 нг/мл, D-димера — до 6,33 мг/л, ферритина — до 2210,3 мкг/л (6–320), альфа-амилазы — до 691,7 Ед/л (0–100), панкреатической амилазы — до 97,08 Ед/л (13–53), креатинфосфокиназы (КФК) — до 448 Ед/л (24–195), натрийуретический пептид (proBNP) резко повышен — до 9497 нг/л, что соответствует течению кардита.

По данным УЗИ ОБП: гепатомегалия, выраженные динамические изменения кишечника, свободная жидкость в нижних отделах.

ЭхоКГ: контрактильность левого желудочка высокая, насосная функция в норме. Для коррекции гипоальбуминемии проведена трансфузия альбумина.

К вечеру 3-х сут появились периферические отеки (по типу пастозности) на лице, руках, стопах, передней брюшной стенке. У ребенка с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией динамика лабораторных показателей (нарастание гипопроteinемии, гипоальбуминемии, азотемии, нарушение коагуляции, нарастание D-димера в 2 раза за последние сутки) с резким нарастанием маркеров воспаления (ферритина, прокальцитонина, СРБ), резким повышением proBNP (что соответствует течению кардита), электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипернатриемия), макрогематурией соответствует «цитокиновому шторму» с развитием полиорганной недостаточности.

В рамках действующего протокола показано введение моноклонального антитела тоцилизумаба из расчета 8 мг/кг в/в капельно однократно (доза на прием 304 мг). Также, учитывая отрицательную динамику, начата заместительная почечная терапия (ЗПТ) в режиме CVVHDF (непрерывный вено-венозный гемодиализ). В посевах мокроты из интубационной трубки на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам обнаружен *Staphylococcus aureus*. Проведена эскалация антибиотикотерапии, амоксициллин с клавулановой кислотой заменен на цефепим 100 мг/кг/день. Далтепарин натрия отменен.

На 4-е сут отмечается положительная динамика на фоне терапии. Сознание восстановилось до 14–15 баллов по ШКГ. Сохранялась гипертермия до 37,4 °С. Гемодинамика стабильная (АД до 118/77 мм рт. ст.), в связи с чем доза норадреналина снижена до 2 раз в сутки. Отеки лица, век, шеи с незначительным снижением, сохраняется пастозность верхних и нижних конечностей. Продолжается макрогематурия.

По данным КЩС: pH 7,321–7,47, глюкоза — 12–27,6 ммоль/л, K — 3,6–4,7 ммоль/л, Na — 137–157 ммоль/л, лактат — 2,2–4 ммоль/л, Cl — 115–141 ммоль/л, осмолярность — 304 ммоль/л, гемоглобин — 50 г/л.

В ОАК: гемоглобин — 70 г/л, гематокрит — 19,7%, лейкоциты — $13,4 \times 10^9$ /л, эритроциты — $2,25 \times 10^{12}$ /л.

По данным коагулограммы: АЧТВ — 47 с, ТВ — нет коагуляции, концентрация фибриногена — 1,71 г/л, МНО — 1,42, протромбиновое время — 16,9 с.

По данным биохимического анализа крови сохраняется гипопроteinемия до 46 г/л, гипоальбумине-

мия до 26 г/л, отмечается положительная динамика уровня креатинина — 96,15 мкмоль/л, мочевины — 3,8 ммоль/л, СРБ — 37,3 ммоль/л, прокальцитонина — 6,75 нг/мл, D-димера — 2,02 мг/л, амилазы — 422 Ед/л (0–100), уровень фибриногена снижен до 1,71 г/л (1,89–4,75), отмечается выраженное повышение печеночных трансаминаз (АСТ — до 247 Ед/л, АЛТ — до 74 Ед/л).

По данным УЗИ почек и надпочечников: увеличение линейных размеров почек.

К концу 4-х сут на фоне элементарного сознания, удовлетворительного мышечного тонуса, стабильной гемодинамики, попыток самостоятельного дыхания ребенок был экстубирован. Дышал самостоятельно, дотация кислорода осуществлялась через лицевую маску. Учитывая продолжающуюся гематурию и анемию тяжелой степени, проводилось переливание эритроцитарной массы. Продолжена ЗПТ в режиме CVVHDF (кровь — 80 мл/мин, диализат = 1000 мл/час, замещающий раствор = 800 мл/час), удаление жидкости — 30 мл/час. К лечению добавлена антикоагулянтная терапия гепарином 10 ед/кг/сут с постепенным снижением дозы и переводом на монотерапию далтепаринем натрия в прежней дозе (2500 МЕ 2 раза в сутки). Было принято решение о проведении спинномозговой пункции для того, чтобы исключить менингоэнцефалит.

К утру 5-х сут закончено проведение ЗПТ в режиме CVVHDF, возврат полный. Также утром на фоне беспокойства отмечались тонико-клонические судороги с заведением глаз влево, а затем вправо, с западением языка, был введен диазепам 5 мг/мл 2 мл в/в. Несмотря на введенный противосудорожный препарат, отмечается тоническое напряжение мышц туловища, нижней челюсти, западение языка, судороги удалось купировать инфузией севофлурана 6–3,5 об.%. Одновременно отмечалось кровянистое отделяемое в умеренном количестве из носоглотки. С учетом длительности судорожного приступа, метаболических и водно-электролитных нарушений с целью защиты нижних дыхательных путей было решено вновь перевести пациента на ИВЛ под общей анестезией с помощью севофлурана 6–3 об.%. С целью седации и синхронизации с ИВЛ добавлена лекарственная терапия тиопенталом натрия 2 мг/кг/ч, рокурнием 0,6 мг/кг/ч.

В ОАК: гемоглобин — 94 г/л, гематокрит — 26,8%, лейкоциты — $12,9 \times 10^9$ /л, тромбоциты — до 45×10^9 /л, эритроциты — $3,12 \times 10^{12}$ /л.

В биохимическом анализе крови сохранялась гипопропротеинемия до 44,9 г/л, гипоальбуминемия — до 27,8 г/л, повторное повышение уровня мочевины — до 6,8 ммоль/л, положительная динамика уровня креатинина — 79 мкмоль/л и СРБ — 18,9 ммоль/л, уровень D-димера — до 2,12 мг/л (без выраженной динамики), печеночные ферменты стабильно повышены (АСТ — до 264 Ед/л, АЛТ — до 71,5 Ед/л), отмечалось резкое повышение уровня ферритина — до 9600 мкг/л (6–320), выраженное повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 2654 Ед/л (110–295).

По данным УЗИ ОБП: двусторонний гидроторакс, гидроперитонеум, гепатомегалия, диффузные изменения поджелудочной железы.

В связи с сохраняющейся гипоальбуминемией к терапии добавлена заместительная трансфузия альбумина 20% 200 мл в/в капельно. Также повторно введен тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг в/в капельно (доза на прием 304 мг).

На 6-е сут получен отрицательный ПРЦ-тест на COVID-19. Трансфузию альбумина пациент перенес

удовлетворительно. Сохранились субфебрильная температура — до 37,3 °С, бледность и пастозность кожи. Гемодинамика стабильная, без вазотропной поддержки. Макрогематурия с уменьшением.

По данным КЩС: дыхательный алкалоз (рН 7,53, pCO_2 — 34,2 мм рт. ст., ВЕ — -2,9 ммоль/л, глюкоза — 25,6 ммоль/л, лактат — 2,99 ммоль/л, К — 3,1 ммоль/л, Na — 147 ммоль/л).

В ОАК: гемоглобин — 87 г/л, гематокрит — 24,6%, лейкоциты — $7,48 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 45×10^9 /л, эритроциты — $2,86 \times 10^{12}$ /л. По данным биохимического анализа крови по сравнению с предыдущими сутками отмечалась умеренная положительная динамика уровня общего белка — до 53 г/л и альбумина — до 32 г/л, отрицательная динамика уровня креатинина — до 146,7 мкмоль/л и мочевины — до 12,3 ммоль/л, стабилизация уровня СРБ — до 5,5 ммоль/л, уровень D-димера повысился в 2 раза — до 5,08 мг/л с постепенным снижением за сутки до 3,95 мг/л, отмечается снижение уровня печеночных трансаминаз (АСТ — до 59 Ед/л, АЛТ — до 49 Ед/л), уровень фибриногена оставался сниженным до 1,33 г/л, уровень прокальцитонина с положительной динамикой — до 2,75 нг/мл, proBNP снизился до 4885 нг/л.

На рентгенограмме ОГК: отрицательная динамика (в сравнении с исследованием 2-х сут) в виде неоднородного снижения пневматизации в базальных отделах с двух сторон, двусторонний гидроторакс.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки правого предсердия, диффузные изменения в миокарде, вероятно, электролитного характера, признаки дефицита калия.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины, результаты лабораторной и инструментальной диагностики, у ребенка с ВВСД1 имеет место тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, осложнившееся детским мультисистемным воспалительным синдромом (ДМВС).

По решению консилиума в терапию был добавлен внутривенный иммуноглобулин из расчета 0,4 г/кг. К концу 6-х сут была проведена отмена рокурония и тиопентала. Для коррекции тромбоцитопении начато введение тромбоконцентрата. К терапии добавлен фуросемид в связи с сохраняющимся отеком синдромом.

На 7-е сут положительная динамика в ОАК: гемоглобин — 91 г/л, гематокрит — 26,4%, лейкоциты — $6,7 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 110×10^9 /л, эритроциты — 3×10^{12} /л. Гематурии не отмечается.

По данным биохимического анализа крови: умеренная положительная динамика уровня альбумина — до 34 г/л, мочевины — до 11,6 ммоль/л, альфа-амилазы — до 106 Ед/л и D-димера — до 3,17 мг/л, повышение уровня креатинина до 161,3 мкмоль/л, АСТ — 54 Ед/л, АЛТ — 58 Ед/л, фибриноген — 1,32 г/л.

В клиническом анализе спинномозговой жидкости: цвет до центрифугирования бесцветный, прозрачность до центрифугирования прозрачная, цитоз — 5/3 мкл (0/3–12/3), белок — 0,633 г/л (0,150–0,450).

По данным рентгенологического исследования ОГК: выраженной динамики не отмечается по сравнению с данными 6-х сут, сохраняется неоднородное снижение пневматизации в базальных отделах с двух сторон. Признаки двустороннего гидроторакса.

По данным УЗИ плевральной полости: двусторонний гидроторакс, больше справа, гиповентиляция легочной ткани в базальных отделах, больше справа.

По данным ЭхоКГ: жидкость в плевральной полости слева — 22 мм, справа — 24 мм.

На 8-е сут по КЩС компенсирован (рН 7,46, pCO_2 — 38,4 мм рт. ст., SO_2 — 35,3 мм рт. ст., ВЕ — 3,8 ммоль/л, глюкоза — 13,9 ммоль/л, лактат — 2 ммоль/л, К — 3 ммоль/л, Na — 148 ммоль/л, Cl — 118 ммоль/л).

В ОАК: гемоглобин — 77 г/л, гематокрит — 21,3%, лейкоциты — $7,69 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $58 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,45 \times 10^{12}/\text{л}$.

По данным биохимического анализа крови: уровень печеночных трансаминаз пришел в норму (АСТ — 35 Ед/л, АЛТ — 37,8 Ед/л), положительная динамика уровня ЛДГ — до 955 Ед/л и креатинина — до 122 мкмоль/л.

Лихорадит субфебрильно — до 37,7 °С. Периферические отеки не отмечаются, сохраняется пастозность лица. Однократно проведена стимуляция диуреза петлевыми диуретиками.

По данным ЭхоКГ: без патологии.

На 9-е сут при осмотре отмечались менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, слаболожительный симптом Кернига с обеих сторон). Уровень сознания восстановился до 14 баллов по ШКГ (поверхностное оглушение). Сохранялся субфебрилитет.

По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ): эпилептиформной активности не зарегистрировано.

По данным ОАК: гемоглобин — 82 г/л, гематокрит — 23,3%, лейкоциты — $11,45 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $152 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$.

По данным биохимического анализа крови: положительная динамика уровня креатинина — до 99 мкмоль/л, мочевины — до 12,1 ммоль/л, ЛДГ — до 964 Ед/л, ферритина — до 591 мкг/л, D-димер — 1,76 мг/л.

При проведении рентгенологического исследования ОГК: положительная динамика по сравнению с данными от 7-х сут в виде повышения прозрачности обоих легких и уменьшения признаков двустороннего гидроторакса.

На 10-е сут отмечалась фебрильная температура — до 38,1 °С. Уровень сознания до 14 баллов по ШКГ сохраняется.

По данным рентгенологического исследования ОГК: отмечается уменьшение выпота в правой плевральной полости, в остальном без динамики.

По данным УЗИ плевральной полости: сохраняются признаки левостороннего гидроторакса.

В ОАК: гемоглобин — 81 г/л, гематокрит — 24,1%, лейкоциты — $12,41 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $2,73 \times 10^{12}/\text{л}$.

По данным биохимического анализа крови: продолжается положительная динамика в виде снижения уровня креатинина до 76 мкмоль/л, мочевины — до 10 ммоль/л, ферритина — до 557,6 мкг/л, ЛДГ — до 790 Ед/л.

В терапии проведена отмена умифеновира. В связи с дыхательным ацидозом по данным КЩС (рН 7,269–7,372, pCO_2 — 38,3–58,7 мм рт. ст., К — 4,1–5,3 ммоль/л, Na — 140–142 ммоль/л, Cl — 110–112 ммоль/л, глюкоза — 10,3–25 ммоль/л, лактат — 1,1–2 ммоль/л, ВЕ — +1 ммоль/л) увеличена дыхательная поддержка.

На 11-е сут гемодинамика оставалась стабильной без медикаментозной поддержки. Планировалось уменьшение параметров ИВЛ. За сутки отмечались 2 эпизода лихорадки до 38 °С и отрицательная динамика рентгенологических показателей в виде появления инфильтративных теней слева, в связи с чем было принято решение о контроле маркеров воспаления с целью рассмотрения усиления терапии.

В ОАК: гемоглобин — 104 г/л, гематокрит — 30,9%, лейкоциты — $15,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $122 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,41 \times 10^{12}/\text{л}$.

В биохимическом анализе крови: гипопотеинемия с уменьшением до 65 г/л, уровень креатинина стабилизи-

ровался до 68,49 мкмоль/л, гипоальбуминемия с положительной динамикой — до 33 г/л, уровень прокальцитонина в пределах референсных значений — 0,27 нг/мл.

В связи с гипокалиемией до 3,1 ммоль/л повторно введена в терапию дополнительная дотация калия. Проведена смена антибактериальной терапии в связи с сохраняющейся лихорадкой, отрицательной динамикой по данным рентгенографии ОГК и наличием *Staphylococcus aureus* в мокроте — отменен цефепим, в терапию добавлены меропенем 60 мг/кг/сут и ванкомицин 40 мг/кг/сут. Была продолжена терапия дексаметазоном в прежней дозе в сутки и антикоагулянтная терапия далтепаринотом натрия 2500 МЕ 2 раза в сутки. Объем в/в инфузии с уменьшением в связи с наличием свободной жидкости в плевральной и брюшной полостях.

На 12-е сут по КЩС метаболический алкалоз (рН 7,486–7,537, pCO_2 — 32,6–58,7 мм рт. ст., К — 3–4,3 ммоль/л, Na — 139–143 ммоль/л, Cl — 103–106 ммоль/л, глюкоза — 7,4–24,4 ммоль/л, лактат — 1,2–2,8 ммоль/л). Сохраняется склонность к фебрильной температуре (до 38,2 °С).

В ОАК: гемоглобин — 100 г/л, лейкоциты — $10,4 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты — $274 \times 10^{12}/\text{л}$. В биохимическом анализе крови сохраняется умеренная гипоальбуминемия — до 32 г/л, умеренная отрицательная динамика уровня общего белка — до 57 г/л, повышение мочевины — до 10 ммоль/л, стабилизировался уровень креатинина — 67 мкмоль/л, положительная динамика уровня ЛДГ — до 666 Ед/л, ферритина — до 487 мкг/л, уровень D-димера с умеренным повышением — до 0,86 мг/л. При посеве содержимого пункционной биопсии грудной железы на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам обнаружен *Enterococcus gallinarum*.

К концу 13-х сут ребенок экстибирован, дыхание самостоятельное с помощью лицевой маски. В течение суток лихорадит субфебрильно (до 37,4 °С). По ШКГ — 14 баллов. Сохраняется пастозность лица.

В ОАК: гемоглобин — 95 г/л, гематокрит — 28,9%, лейкоциты — $8,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $200 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,14 \times 10^{12}/\text{л}$.

К концу 13-х сут коагулограмма в пределах референсных значений.

На 14-е сут отрицательная динамика за счет развившегося судорожного приступа. Во время осмотра зафиксировано 2 фокальных гипомоторных приступа в виде версии взора вверх и вправо, продолжительность первого приступа 1 мин, через 30 с повторный приступ длительностью около 2 мин. Учитывая серийное течение приступа, введен диазепам. Через 30 мин после введения отмечался третий приступ. После консультации невролога в терапию добавлены леветирacetам 30 мг/кг/сут в 2 введения в/в и тiopентал натрия 2,2 мг/кг/сут. Сохраняется повышенная температура тела до 38,1 °С. При посеве аспирата трахеи на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам обнаружен *Staphylococcus haemolyticus*.

По данным МРТ ГМ с контрастированием: МР-картина множественных очагов патологического сигнала в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле и в стволе с признаками слабого перифокального отека, мелких участков геморрагического пропитывания в больших полушариях и продолговатом мозге (дифференцировать, в первую очередь, с острым демиелинизирующим процессом, острым диссеминированным энцефаломиелитом), умеренное расширение боковых желудочков.

По данным МР-венографии: патологическая извитость левой позвоночной артерии, асимметрия венозного оттока ($D < S$).

На 15-е сут сохранялась субфебрильная температура тела — до 37,9 °С. В начале суток отменен тиопентал натрия, после отмены в течение суток судорог не отмечалось. Стабилизировался уровень КФК — до 51 Ед/л, уровень альбумина пришел в норму — 39 г/л, сохранялся повышенный уровень мочевины — до 10,4 ммоль/л, умеренная гипоальбуминемия — до 63, г/л с положительной динамикой за сутки, положительная динамика уровня D-димера — до 0,67 мг/л, отрицательная динамика в виде повышения уровня ферритина в течение последних двух суток — до 768,4 мкг/л. При посеве аспирата трахеи на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам обнаружен *Staphylococcus epidermidis*.

По данным УЗИ ОБП: умеренные диффузные изменения в паренхиме и увеличение размеров почек, минимальное количество гидроторакса слева.

По данным ЭхоКГ: патологии не выявлено.

Выявленные изменения ГМ по результатам МРТ расценены в рамках воспалительно-демиелинизирующего поражения на фоне течения ДМБС и СД либо как задняя обратимая энцефалопатия (PRES-синдром). По согласованию с эндокринологом и ревматологом начато проведение пульс-терапии дексаметазоном 12 мг 2 раза в сутки в/в. В связи с этим увеличена доза инсулинотерапии до 0,2–0,25 Ед/кг/час. Также добавлена антимикотическая терапия флуконазолом 8 мг/кг/сут в/в.

На 16-е сут по данным МРТ ГМ с контрастированием: МР-картина небольшого увеличения ранее отмеченных очагов в теменно-затылочных областях с двух сторон, образующих сливные фокусы, проявление немногочисленных «новых» точечных очагов геморрагического пропитывания в больших полушариях, мелкого фокуса накопления препарата в правом таламусе и в субкортикальном белом веществе левой теменной доли (дифференцировать, в первую очередь, с острым демиелинизирующим процессом); умеренно выраженное расширение боковых желудочков.

По данным ЭЭГ: эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Учитывая сопутствующий диагноз ВВСД1, у ребенка было осложнение вирусной инфекции в виде синдрома активации макрофагов (вторичного гематофагоцитарного синдрома), о чем свидетельствуют лабораторные показатели (лейкопения, тромбоцитопения, повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, ферритина). Синдром активации макрофагов является следствием массивированной неконтролируемой активации иммунной системы, спровоцированной острой вирусной инфекцией. Поражение центральной нервной системы, описанное по данным МРТ, возможно, как осложнение перенесенной вирусной инфекции, не является осложнением ДМБС в связи с его отсутствием у данного пациента в настоящее время, что не исключает формирование ДМБС в последующем у ребенка с СД1. Отмечается положительная динамика в виде снижения уровня панкреатической амилазы до нормальных значений — 21,93 Ед/л, ЛДГ — до 451 Ед/л, ферритина — до 665,8 мкг/л, уровень D-димера без изменений — 0,67 мг/л. В течение следующих 2 сут (17-е, 18-е) лихорадки не отмечалось. ШКГ — 14–15 баллов. Отеков и пастозности лица не отмечалось. Дыхание самостоятельное. Гемодинамика стабильная. Отмечалось снижение глюкозы ниже целевых значений, в связи с чем вводился раствор 40% глюкозы и была снижена доза инсулина.

На 18-е сут ребенок в стабильном состоянии средней тяжести был переведен в отделение детской эндокринологии для дальнейшего лечения. Через 14 дней был

выписан из стационара в удовлетворительном состоянии клинической компенсации ВВСД1.

Прогноз

В связи с редкостью подобного случая построение дальнейших прогнозов затруднено и требует амбулаторного наблюдения пациента с оценкой динамики его состояния.

Временная шкала

Хронология течения болезни пациента, ее ключевые события и прогноз представлены на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным исследований, дети и взрослые одинаково подвержены риску заражения вирусом SARS-CoV-2 [10], хотя детская когорта пациентов в более легкой форме, чем взрослые, переносит инфекцию, а также чаще имеет благоприятный прогноз течения заболевания и низкий риск смерти [11, 12]. Но дети и подростки с СД1, ожирением, артериальной гипертензией, иммунодефицитами, злокачественными новообразованиями, хроническими респираторными заболеваниями (муковисцидоз, тяжелая астма и т.д.) более подвержены развитию тяжелого течения заболевания и осложнениям, вызванному инфекцией, таким как ДМБС [11]. Также некоторые исследования говорят о том, что гипергликемия и впервые выявленный СД могут расцениваться как возможные последствия COVID-19, особенно среди госпитализированных детей и взрослых [13, 14]. В апреле 2020 г. представители здравоохранения Великобритании сообщили о первых случаях ДМБС. Первоначально клиническую картину сравнивали с болезнью Кавасаки и синдромом токсического шока из-за существующего сходства. Однако по мере развития пандемии COVID-19 ДМБС начал считаться новым редким самостоятельным клиническим проявлением. Он может развиваться у пациентов как с бессимптомным течением инфекции SARS-CoV-2, так и с характерными для данной инфекции клиническими проявлениями, а также у ранее здоровых людей. Ранние исследования показали, что ДМБС отмечается у 1 из 3–4 тыс. детей после заражения SARS-CoV-2 [15–18]. Механизмы патогенеза ДМБС ввиду их сложности полностью не выяснены. На сегодняшний день выделены три гипотезы, которые могут быть связаны с развитием синдрома: а) суперантигенный профиль спайкового белка SARS-CoV-2; б) хронический ответ на воздействие вирусного антигена; в) выработка аутоантител в ответ на вирусную инфекцию [19, 20]. А тропность вируса SARS-CoV-2 к тканям ряда органов была доказана обнаружением антигенов SARS-CoV-2 в легких, сердце, почках, печени, селезенке и головном мозге детей, умерших от ДМБС, и предполагает прямое воздействие SARS-CoV-2 на ткани, участвующие в гипервоспалительной реакции [19]. Диабетический кетоацидоз и гипергликемическое гиперосмолярное состояние (ГГС) являются серьезными осложнениями, ассоциированными с СД. ГГС у детей встречается редко, и информация по ГГС у детей в основном ограничена сериями случаев < 1% всех госпитализаций, с зарегистрированной смертностью 24% и остаточными неврологическими явлениями в 35–50% случаях [21, 22]. Ввиду редкости сочетания ВВСД1, COVID-19 и ДМБС и высокого риска развития жизнеугрожающего состояния каждый зарегистрированный случай представляет собой ценный опыт для повышения осведомленности среди медицинских работников.

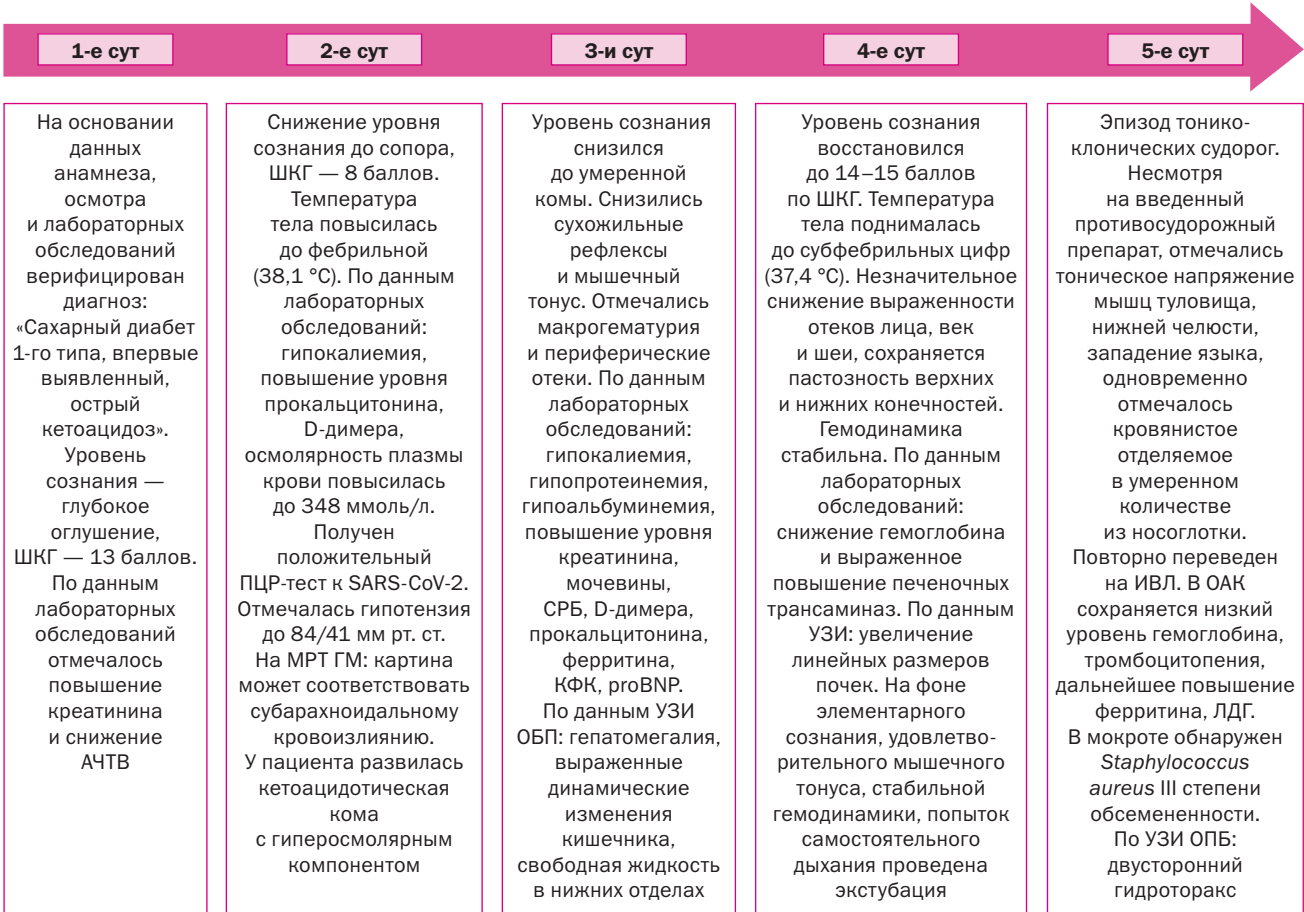


Рисунок. Хронология течения болезни, ее ключевые моменты и прогноз
Figure. The chronology of the course of the disease, key points and prognosis

Примечание. ШКГ — шкала комы Глазго; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПЦР — полимеразная цепная реакция; МРТ — магнитно-резонансная томография; ГМ — головной мозг; СРБ — С-реактивный белок; КФК — креатинфосфокиназа; proBNP — натрийуретический пептид; УЗИ — ультразвуковое исследование; ОБП — органы брюшной полости; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОАК — общий анализ крови; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; ОГК — органы грудной клетки; ЭКГ — электрокардиография; ДМВС — мультисистемный воспалительный синдром у детей; ЭхоКГ — эхокардиография; ЭЭГ — электроэнцефалография; МВС — мультисистемный воспалительный синдром; ЦНС — центральная нервная система.
Note. GCS (ШКГ) — Glasgow coma score; PTT (АЧТВ) — partial thromboplastin time; PCR (ПЦР) — polymerase chain reaction; MRI (МРТ) — magnetic resonance imaging; BC (ГМ) — brain cord; CRP (СРБ) — C-reactive protein; CPK (КФК) — creatine phosphokinase; proBNP — prohormone of brain natriuretic peptide; US (УЗИ) — ultrasound examination; ACO (ОБП) — abdominal cavity organs; ALV (ИВЛ) — artificial lung ventilation; CBC (ОАК) — complete blood count; LDH (ЛДГ) — lactate dehydrogenase; TO (ОГК) — thoracic organs; ECG (ЭКГ) — electrocardiography; MIS-C (ДМВС) — multisystem inflammatory syndrome in children; EchoCG (ЭхоКГ) — echo-cardiography; EEG (ЭЭГ) — electroencephalography; MIS (МВС) — multisystem inflammatory syndrome; CNS (ЦНС) — central nervous system.

14-е сут

15-е сут

16-е сут

18-е сут

Отрицательная динамика за счет судорожного приступа. Сохраняется фебрильная температура тела до 38,1 °С. По данным МРТ ГМ с контрастированием: МР-картина множественных очагов патологического сигнала в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле и в стволе, с признаками слабого перифокального отека, мелких участков геморрагического пропитывания в больших полушариях и продолговатом мозге (дифференцировать, в первую очередь, с острым демиелинизирующим процессом, острым диссеминированным энцефаломиелитом), умеренное расширение боковых желудочков. По данным МР-венографии: патологическая извитость левой позвоночной артерии, асимметрия венозного оттока ($D < S$)

По данным лабораторных обследований: стабилизировался уровень КФК, уровень альбумина в пределах референсных значений, сохраняется повышенный уровень мочевины, умеренная гипоальбуминемия с положительной динамикой за сутки, положительная динамика уровня D-димера, отрицательная динамика в виде повышения уровня ферритина. Выявленные изменения ГМ по результатам МРТ расценены в рамках воспалительно-демиелинизирующего поражения на фоне течения МВС и сахарного диабета либо как задняя обратимая энцефалопатия (PRES-синдром)

По данным МРТ ГМ: МР-картина небольшого увеличения ранее отмеченных очагов в теменно-затылочных областях с двух сторон, образующих сливные фокусы, проявление немногочисленных «новых» точечных очагов геморрагического пропитывания в больших полушариях, мелкого фокуса накопления препарата в правом таламусе и в субкортикальном белом веществе левой теменной доли (дифференцировать, в первую очередь, с острым демиелинизирующим процессом); умеренно выраженное расширение боковых желудочков. Поражение ЦНС, возможно, как осложнение перенесенной вирусной инфекции, не является осложнением МВС в связи с его отсутствием у данного пациента в настоящее время

В стабильном состоянии переведен в отделение детской эндокринологии для дальнейшего лечения и обследования

Рисунок. Продолжение
Figure. Continuation

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай может являться подтверждением риска развития ДМВС у пациентов детского возраста с СД1 и инфекцией COVID-19, что требует междисциплинарного подхода и назначения корректной терапии, входящей в стандарты ведения детей с ДМВС. Ввиду наличия информации о том, что связь между СД1 и COVID-19 может быть двусторонней, контроль уровня гликемии является обязательным для всех пациентов с COVID-19. На основании того, что ДМВС может развиваться через 1–6 нед после заражения COVID-19, необходимо информирование врачей всех специальностей об особенностях течения данного осложнения и более тщательном контроле состояния пациентов при подозрении на ДМВС, который включает в себя, помимо регулярной термометрии и контроля артериального давления, определение следующих параметров: скорость оседания эритроцитов, СРБ, показатели фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, ОАК, альбумина, а также контроль коагулограммы, ЭхоКГ, маркеров миокардиальной дисфункции (тропонин / натрийуретический пептид).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

В связи с полной анонимизацией данных описанного клинического случая информированное добровольное согласие не получалось.

INFORMED CONSENT

Due to the complete anonymization of the data of the described clinical case, informed voluntary consent was not obtained.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лазарева А.Н. — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, участие в исследовательском процессе, разработка и проектирование методологии исследования, администрирование проекта, программное

обеспечение, руководство исследовательской деятельностью, визуализация результатов, написание черновика рукописи, редактирование рукописи, ведение пациента.

Тихонович Ю.В. — участие в исследовательском процессе, администрирование проекта, руководство исследовательской деятельностью, ведение пациента.

Ртищев А.Ю. — участие в исследовательском процессе, разработка и проектирование методологии исследования, администрирование проекта, руководство исследовательской деятельностью, ведение пациента.

Воронцова И.Г. — участие в исследовательском процессе, администрирование проекта, ведение пациента.

Рыбкина И.Г. — участие в исследовательском процессе, администрирование проекта, обеспечение ресурсов, ведение пациента.

Петрайкина Е.Е. — выработка концепции, работа с данными, участие в исследовательском процессе, разработка и проектирование методологии исследования, администрирование проекта, обеспечение ресурсов, программное обеспечение, руководство исследовательской деятельностью, редактирование рукописи, ведение пациента.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Anastasia N. Lazareva — development of the concept, data analysis, participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, software, management of research activities, visualization of results, writing a draft of the manuscript, editing, patient management.

Yulia V. Tikhonovich — participation in the research process, project administration, research management, patient management.

Alexey Yu. Rtishchev — participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, management of research activities, patient management.

Inna G. Vorontsova — participation in the research process, project administration, patient management.

Irina G. Rybkina — participation in the research process, project administration, patient management.

Elena E. Petryaykina — development of the concept, work with data, participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, provision of resources, software, management of research activities, editing, patient management.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.Н. Лазарева

<https://orcid.org/0000-0001-9683-2829>

Ю.В. Тихонович

<https://orcid.org/0000-0001-7747-6873>

А.Ю. Ртищев

<https://orcid.org/0000-0002-1456-8073>

И.Г. Воронцова

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

И.Г. Рыбкина

<https://orcid.org/0000-0002-5591-813X>

Е.Е. Петряйкина

<https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С. и др. *Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие* / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Е.Е. Петряйкиной. — М.: РУДН; 2020. — 62 с. [Novikova YuYu, Ovsyannikov DYu, Abramov DS, et al. *Detskii mul'tisistemnyi vospalitel'nyi sindrom, assotsiirovannyi s novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19): Study guide*. Ovsyannikov DYu, Petryaikina EE, eds. Moscow: RUDN University; 2020. 62 p. (In Russ).]
- Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 3. — С. 219–229. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2126> [Kantemirova MG, Novikova YuYu, Ovsyannikov DYu, et al. Children's Multisystem Inflammatory Syndrome, Associated With a New Coronavirus Infection (COVID-19): Relevant Information and Clinical Observation. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(3):219–229. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2126>]
- Melgar M, Lee EH, Miller AD, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(4):1–14. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7104a1>
- Tang Y, Li W, Baskota M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021;10(1):121–135. doi: <https://doi.org/10.21037/tp-20-188>
- Duong-Quy S, Huynh-Truong-Anh D, Le-Thi-Hong N, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with Multisystem Inflammatory Syndrome in a Child with Covid-19 and Diabetic Ketoacidosis: A Case Report. *Pulm Ther*. 2022;8(3):333–342. doi: <https://doi.org/10.1007/s41030-022-00192-x>
- Parappil P, Ghimire S, Saxena A, et al. New-onset diabetic ketoacidosis with purpura fulminans in a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(7):522–528. doi: <https://doi.org/10.1080/23744235.2022.2050423>
- Naguib M, Raymond J, Vidmar A. New onset diabetes with diabetic ketoacidosis in a child with multisystem inflammatory syndrome due to COVID-19. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;34(1):147–150. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0426>
- Aly HH, Fouda EM, Kotby AA, et al. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting With New-Onset Type 1 Diabetes in Severe Ketoacidosis: A Case Series. *Diabetes Care*. 2022;45(4):983–989. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1094>
- Тихонович Ю.В., Ртищев А.Ю., Глазырина А.А. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у пациентки 6 лет с манифестацией сахарного диабе-

- та 1-го типа диабетическим кетоацидозом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2021. — Т. 100. — № 2. — С. 295–300. [Tikhonovich YuV, Rtishchev AYU, Glazyrina AA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 in the 6-year-old patient with manifestation of type 1 diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(2):295–300. (In Russ).]
- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–1095. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Karavanaki K, Rodolaki K, Soldatou A, et al. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 diabetes mellitus (T1d) presentation and management. *Endocrine*. 2023;80(2):237–252. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03266-7>
- Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in children: clinical approach and management. *Indian J Pediatr*. 2020;87(6):433–442. doi: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1>
- Duarte-Neto AN, Caldini EG, Gomes-Gouvêa MS, et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100850. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100850>
- Khunti K, Prato SD, Mathieu C, et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2645–2655. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>
- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10239):1741–1743. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)
- Holm M, Hartling UB, Schmidt LS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children occurred in one of four thousand children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Acta Paediatr*. 2021;110(9):2581–2583. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15985>
- Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2116420. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16420>
- Lai CC, Hsu CK, Hsueh SC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in adults: Characteristics, treatment, and outcomes. *J Med Virol*. 2023;95(2):e28426. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.28426>
- Silva Luz M, Lemos FFB, Rocha Pinheiro SL, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: Insights in pathogenesis and clinical management. *World J Virol*. 2023;12(3):193–203. doi: <https://doi.org/10.5501/wjv.v12.i3.193>
- Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children*. 2020;7(7):69. doi: <https://doi.org/10.3390/children7070069>

21. Parra Villasmil MG, Patel S, Tansey M, et al. A Rare Presentation of New-Onset Type 1 Diabetes Mellitus in a Developmentally Delayed Child With an Overlap of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Cureus*. 2022;14(9):e28983. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.28983>

22. Chun SH, Lee HS, Hwang JS. Hyperosmolar hyperglycemic state as the first manifestation of type 1 diabetes mellitus in an adolescent male: a case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;27(1):69–72. doi: <https://doi.org/10.6065/apem.2142002.001>

Статья поступила: 18.05.2024, принята к печати: 16.08.2024
The article was submitted 18.05.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Петрайкина Елена Ефимовна, д.м.н., профессор [*Elena E. Petryaykina*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 [**address:** 1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russian Federation]; **телефон:** +7 (903) 170-23-69; **e-mail:** lepet_morozko@mail.ru, Director@rdkb.ru; **eLibrary SPIN:** 5997-7464

Лазарева Анастасия Николаевна [*Anastasia N. Lazareva*, MD]; **e-mail:** kaper.l@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 4599-9522

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н. [*Yulia V. Tikhonovich*, MD, PhD]; **e-mail:** yuliatikhonovich@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6492-6790

Ртищев Алексей Юрьевич, к.м.н. [*Alexey Yu. Rtishchev*, MD, PhD]; **e-mail:** rtishchev@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 3636-7769

Воронцова Инна Геннадьевна [*Inna G. Vorontsova*, MD]; **e-mail:** vorontsova-inna@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7829-5461

Рыбкина Ирина Георгиевна [*Irina G. Rybkina*, MD]; **e-mail:** ribkinairina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 8770-3251

Ю.Г. Левина^{1, 2}, П.А. Пыжьянова², В.Г. Калугина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Новые перспективы применения дупилумаба в достижении контроля над болезнью у пациентов дошкольного возраста с atopическим дерматитом: клинический случай

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: julia.levina@mail.ru

Обоснование. Атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи у детей и в большинстве случаев дебютирует в первый год жизни. Ранняя манифестация АтД — фактор риска развития других заболеваний атопического спектра в дальнейшем. На данный момент широко обсуждается способность генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) дупилумаб модифицировать течение болезни, снижать вероятность персистирования АтД и формирования мультиморбидного атопического фенотипа. В связи с этим особый интерес вызывает возможность применения дупилумаба у детей младшего возраста с ранним дебютом и тяжелым течением заболевания. **Описание клинического случая.** В статье продемонстрирован опыт эффективного применения ГИБП дупилумаб у пациента 4 лет с тяжелой формой АтД и сопутствующей пищевой аллергией. На фоне непрерывной терапии в течение 12 нед удалось купировать кожные проявления болезни. Нежелательных явлений при применении препарата не отмечено. **Заключение.** Длительное непрерывное использование дупилумаба у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет доказало свою эффективность и приемлемый профиль безопасности. Потенциальный болезнь-модифицирующий эффект дупилумаба особенно значим для детей раннего и дошкольного возраста в связи с высоким риском развития именно в этот период атопической мультиморбидности.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, атопический марш, лечение, дупилумаб, клинический случай

Для цитирования: Левина Ю.Г., Пыжьянова П.А., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С. Новые перспективы применения дупилумаба в достижении контроля над болезнью у пациентов дошкольного возраста с атопическим дерматитом: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):361–368. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2788>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время атопический дерматит (АтД) является одним из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний кожи у детей и охватывает до 20% детской популяции [1]. При этом у 80% пациентов манифестация болезни отмечается уже в первые годы жизни [2]. Уточнение особенностей этиопатогенеза и клинических проявлений обосновывает современное понимание АтД — как системного мультифакторного генетически детерминированного воспалительного заболевания кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующегося зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [3].

Хроническое воспаление кожи при АтД сопровождается интенсивным мучительным зудом, который значительно влияет на качество жизни пациентов [3, 4]. Известно, что АтД может являться первым проявлением «атопического марша», предшествуя развитию пищевой аллергии, аллергического ринита (АР)

и бронхиальной астмы (БА) [5]. К факторам риска развития «атопического марша» / атопической мультиморбидности у детей с АтД относятся тяжесть и длительность, возраст дебюта болезни, отягощенная наследственность по атопии, наличие мутации в гене филаггрина *FLG*, поливалентная сенсибилизация, проживание в городе [6].

Развитие АтД в детском возрасте связано как с первичным нарушением кожного барьера, так и с дисбалансом Т-хелперов (Th) типа 1, 2, 17 и Т-регуляторных клеток (Treg) адаптивного звена иммунитета со сдвигом иммунного ответа в сторону Т2-пути. Механизм Т2-воспаления в основном обусловлен активацией врожденных лимфоидных клеток (ILCs), активацией и пролиферацией Th2 с участием провоспалительных Т2-цитокинов (IL-4, -5, -13 и -31) [7]. В частности, цитокины IL-4 и IL-13 играют доминирующую роль в патогенезе АтД: присутствуя в коже больных АтД в высоких концентрациях, они способствуют дифференцировке и пролиферации наивных Th в сторону фенотипа клеток Th2, снижают барьерную функцию кожи и ведут к увеличению продукции IgE [8]. Данные цитокины осуществляют свои биологические функции

посредством связывания двух подтипов рецептора к IL-4 (IL-4R), оба из которых имеют общую субъединицу IL-4R α . Для передачи сигнала требуется участие сигнальной системы JAK/STAT, в том числе янус-киназы 1 (JAK-1) [9]. Постоянная и устойчивая передача сигналов через ось IL-4R/STAT6 приводит к расширению и поддержанию хронического T2-воспаления путем полной субверсии клеток Treg в Th2-лимфоциты [10]. Первичные механизмы, такие как мутации в гене филаггрина, наряду с вторичным повышением продукции провоспалительных цитокинов, которое ведет к подавлению экспрессии структурных белков кожи (филаггрина, лорикрина, инволюкрина), ингибированию антимикробных пептидов, подавлению синтеза липидов, приводят к нарушению целостности кожного барьера, способствуя транскутанной сенсibilизации к аллергенам и присоединению вторичной инфекции [11]. Понимание механизмов развития АД позволило разработать и внедрить в клиническую практику терапевтические стратегии, направленные на подавление T2-воспаления.

Выбор терапевтической тактики ведения пациента с АД основывается на результатах оценки характера течения патологического процесса. Для количественной оценки степени тяжести заболевания могут использоваться специальные шкалы, например SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), которая учитывает распространенность поражения кожи, интенсивность клинических проявлений и выраженность зуда, а также индекс распространенности и тяжести экземы EASI (Eczema Area and Severity Index), основанный на определении суммы показателей выраженности эритемы, инфильтрации, эксфолиаций и лихенификации с учетом площади поражения кожного покрова [12]. Оценить степень влияния АД на качество жизни пациентов детского возраста старше 4 лет можно с использованием вопросника CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) [13].

Терапия АД осуществляется в соответствии со ступенчатым подходом и направлена на восстановление эпидермального барьера и купирование иммунного вос-

паления кожи. Наружная терапия базируется на постоянном использовании эмоленов, а при обострении болезни, с целью достижения противовоспалительного действия, — топических глюкокортикоидов (ТГК) и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) [1, 14]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) относятся к системным средствам, которые применяются у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением АД, резистентных к стандартной терапии. Данные препараты направлены на подавление определенных патогенетических звеньев АД, что позволяет достичь устойчивого контроля над заболеванием [15]. Важной мишенью для таргетной биологической терапии является блокирование пути передачи сигналов IL-4 и -13 — ключевых цитокинов Th2-воспаления. Дупилумаб — полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело, которое способно ингибировать передачу сигнала IL-4 и -13, специфически связываясь с общим для них компонентом рецептора IL-4R α . Многочисленные исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность дупилумаба у взрослых и детей с АД средней и тяжелой степени, однако до недавнего времени возможности эффективной системной терапии детей младше 6 лет были ограничены [16]. В 2022 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) одобрило применение дупилумаба при АД у детей в возрасте от 6 мес, а с апреля 2023 г. использование данного препарата в этой возрастной группе было разрешено и в Российской Федерации. Одобрение было основано на данных 16-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы III, в котором оценивались эффективность и безопасность применения дупилумаба в сочетании со слабодействующими ТГК (гидрокортизона ацетат 1% крем) у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет с неконтролируемым АД средней и тяжелой степени (3–4 балла по оценочной шкале исследователя — Investigator's Global Assessment (IGA)). В исследование были включены

Yulia G. Levina^{1, 2}, Polina A. Pyzhyanova¹, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

New Opportunities of Dupilumab in Achieving Disease Control in Preschool Age Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Case

Background. Atopic dermatitis (AD) is one of the most common chronic inflammatory skin diseases in children. It manifests during the first year of life in majority of cases. Early AD manifestation is a risk factor for the development of other atopic spectrum diseases in the future. Nowadays, the ability of the dupilumab, as a genetically engineered biologic drug (GEDB), to modify the disease course, to reduce the frequency of AD persistence and the possibility of multimorbid atopic phenotype development is widely discussed. Thus, dupilumab management in young children with early onset and severe course arouses specific interest.

Clinical case description. This article demonstrates the experience of effective administration of GEDB dupilumab in 4-year-old patient with severe AD and comorbid food allergies. Continuous therapy for 12 weeks allowed to recover disease's skin manifestations. No adverse events were reported. **Conclusion.** Long-term continuous dupilumab administration in children aged from 6 months to 5 years has proven its efficacy and acceptable safety profile. The potential disease-modifying effect of dupilumab is especially significant for young and preschool children due to the high risk atopic multimorbidity developing during this period.

Keywords: children, atopic dermatitis, atopic march, management, dupilumab, clinical case

For citation: Levina Yulia G., Pyzhyanova Polina A., Kalugina Vera G., Efendieva Kamilla E., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Namazova-Baranova Leyla S. New Opportunities of Dupilumab in Achieving Disease Control in Preschool Age Patients with Atopic Dermatitis: Clinical Case. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):361–368. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2788>

162 пациента: 83 получали дупилумаб, 79 — плацебо. К 16-й нед терапии значимо большее число пациентов в группе дупилумаба, в сравнении с группой плацебо, достигли $IGA \leq 1$ (28% против 4%; $p < 0,0001$) и EASI-75 (53% против 11%; $p < 0,0001$). У пациентов, получавших таргетную терапию, наблюдалось уменьшение тяжести заболевания в среднем на 70% от исходного уровня по сравнению с 20% в группе пациентов, получавших только ТГК ($p < 0,0001$). Кроме того, в группе дупилумаба также было отмечено значительное снижение интенсивности зуда — на 49% в сравнении с 2% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Распространенность нежелательных явлений (НЯ) была аналогичной в обеих группах, однако частота конъюнктивита была выше у пациентов, получавших дупилумаб (5% против 0%). Тем не менее, НЯ, связанные с применением дупилумаба, не были серьезными и не приводили к прекращению лечения [17].

В настоящее время широко обсуждаются возможный болезнь-модифицирующий эффект дупилумаба и его способность предотвращать прогрессирование «атопического марша» / формирование мультиморбидного фенотипа. В работе T.L. Lin и соавт. был проведен ретроспективный когортный анализ данных пациентов с АтД в возрасте младше 18 лет, которые были разделены на две группы: первая получала лечение дупилумабом ($n = 2192$), вторая — стандартную терапию ($n = 2192$). Первичной конечной точкой была выбрана прогрессия «атопического марша», определяемая как дебют БА или АР. За 3-летний период наблюдения в группе, получавшей лечение дупилумабом, кумулятивная частота прогрессирования «атопического марша» была значимо ниже по сравнению с контрольной группой (20,09% против 27,22%; $p < 0,001$). Также было отмечено снижение риска прогрессирования «атопического марша», дебюта БА и АР (на 32, 40 и 31% соответственно). Однако снижение риска развития БА отмечалось только у детей младше 6 лет (отношение шансов (ОШ) — 0,427; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,247–0,738), в то время как для детей школьного возраста и подростков данный эффект не был продемонстрирован. Исследователи пришли к выводу, что дупилумаб может влиять на механизмы развития «атопического марша», однако для подтверждения его способности модифицировать заболевание необходимы дополнительные исследования [18]. В рекомендациях EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) по использованию дупилумаба было отмечено, что в случае подтверждения болезнь-модифицирующего эффекта дупилумаб потенциально может быть рассмотрен в качестве средства лечения легкой формы АтД и даже как метод первичной профилактики данного заболевания у лиц с высоким риском его развития [19].

Учитывая вышеизложенное, вопрос о применении дупилумаба у детей младшего возраста является особенно актуальным в связи с возможной способностью данного препарата прерывать прогрессирование «атопического марша» и снижать вероятность персистирования АтД, формирования мультиморбидного атопического фенотипа.

В статье представлены успешные результаты применения дупилумаба у пациента 4 лет с тяжелой формой АтД и сопутствующей пищевой аллергией.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В марте 2024 г. в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

обратились родители мальчика Э., 4 лет, с жалобами на генерализованные высыпания, выраженный кожный зуд, нарушение сна, аллергические реакции на пищевые продукты.

Анамнез болезни

Со слов матери и по данным медицинской документации, первые высыпания появились у ребенка в возрасте 2,5 мес в виде гиперемии в области щек. Кожный патологический процесс быстро прогрессировал, в 3 мес отмечались выраженная сухость и гиперемия кожных покровов с участками мокнутия на лице, туловище, верхних и нижних конечностях. В 3,5 мес по месту жительства был выставлен диагноз: «Атопический дерматит, тяжелое течение, осложненный вторичной инфекцией», оценка по шкале SCORAD составляла 94 балла. Были назначены терапия ТГК высокой активности, системная антибиотикотерапия, эмоленды, антигистаминные препараты, элиминационная диета для матери — с кратковременным незначительным улучшением.

В дальнейшем у ребенка отмечалось тяжелое непрерывно-рецидивирующее течение АтД с интенсивным зудом, нарушением дневного и ночного сна, с пробуждениями до 2–3 раз за ночь. Наблюдались симптомы пищевой аллергии в виде крапивницы на фоне употребления арахиса, специй, петрушки, а также местные дозозависимые реакции при употреблении апельсинов, помидоров.

В возрасте 2 лет однократно на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) был отмечен бронхообструктивный синдром.

В 2022 г. по результатам молекулярной диагностики (аллергочип ImmunoCAP ISAC-112) сенсибилизации выявлено не было.

В связи с выраженным зудом кожных покровов, значительно снижавшим качество жизни ребенка, в 2023 г. пациенту был назначен алимемазин (вне зарегистрированных показаний). На момент обращения ребенок продолжал получать наружную терапию без выраженного эффекта.

Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания, вторых срочных самостоятельных родов. Находился на грудном вскармливании до 2 лет, введение прикорма — с 6 мес. Рос и развивался в соответствии с возрастом.

Вакцинирован по национальному календарю профилактических прививок.

Дома с рождения живет кошка, однако симптомов аллергии при контакте с животным у ребенка не отмечается.

Наследственный анамнез по атопическим заболеваниям отягощен: АтД у отца.

Физикальная диагностика

При осмотре. Кожный патологический процесс распространенный, симметричный. В периоральной области (рис. 1), в локтевых и подколенных сгибах — гиперемия, множественные трещины, лихенификация, инфильтрация. Кожа туловища сухая, отмечается муковидное шелушение. На коже кистей, запястий (рис. 2), в области разгибательной поверхности коленного сустава (рис. 3) наблюдаются эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации. На волосистой части головы — множественные корочки. На коже нижнего века определяются типичные складки Денни – Моргана.



Рис. 1. Мальчик Э., 4 года. Выраженный хейлит
Fig. 1. Boy E., 4 years old. Severe cheilitis

Оценка по шкале SCORAD — 63 балла, EASI — 23 балла, CDLQI — 20 баллов.

Лабораторные исследования

Аллергочип ALEX2 (0 нед): выявлен высокий уровень концентрации специфических IgE к экстрактам бобовых (люпина, чечевицы, гороха, нута); умеренный уровень — к аллергокомпоненту белка запаса арахиса Ara h 1, к мажорному аллергокомпоненту кошки Fel d 1; низкий уровень — к экстрактам миндаля, пажитника, тропомиозину клеща *B. tropicalis*. Общий IgE — 42 kU/L.

Клинический анализ крови (0 нед): эозинофилы $0,33 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,1\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$).

Клинический анализ крови (12 нед): эозинофилы $0,42 \times 10^9/\text{л}$ (норма $0,1\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$).



Рис. 3. Мальчик Э., 4 года. Эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации в области разгибательной поверхности коленного сустава
Fig. 3. Boy E., 4 years old. Erythematous-squamous rash associated with lichenization in the area of the knee extensor surface



Рис. 2. Мальчик Э., 4 года. Эритематозно-сквамозные высыпания на фоне лихенификации на коже кистей и запястий
Fig. 2. Boy E., 4 years old. Erythematous-squamous rash associated with lichenization on the hands and wrists skin

Клинический диагноз

На основании анамнеза заболевания,отягощенного аллергологического анамнеза и характерной клинической картины выставлен диагноз: «Атопический дерматит, распространенный, тяжелое течение, стадия обострения. Пищевая аллергия».

Динамика и исходы

В связи с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением АтД, отсутствием стойкого эффекта от проводимой ранее стандартной терапии, наличием поливалентной сенсibilизации 26.03.2024 пациенту была инициирована генно-инженерная биологическая терапия препаратом дупилумаб в начальной дозе 300 мг подкожно с дальнейшим введением препарата по схеме 300 мг 1 раз в 4 нед. Пациент продолжал получать наружную терапию эмолентами, ТГК высокой степени активности, ТИК и алимемазин в связи с интенсивным зудом.

Уже через 4 нед после первого введения дупилумаба отмечено выраженное улучшение в течении кожного патологического процесса: уменьшение выраженности клинических проявлений АтД, отсутствие новых высыпаний и выраженное снижение интенсивности кожного зуда, что позволило отменить алимемазин и ТГК высокой степени активности. На коже в перiorальной области, в локтевых и подколенных сгибах сохранялись небольшая гиперемия, сухость. На коже пальцев рук и ног — умеренная лихенификация, инфильтрация.

При ежемесячном мониторингировании состояния пациента на фоне проводимой терапии зафиксирована значимая положительная динамика: через 12 нед от начала лечения отмечалось значимое снижение показателей по шкале SCORAD — на 81,8%, EASI — на 97%, CDLQI — на 80% от исходного уровня (рис. 4). Через 12 нед от начала лечения удалось достигнуть регресса высыпаний: сохраняются легкое шелушение кожи вокруг рта и умеренная лихенификация кожи в области кистей и пальцев рук (рис. 5). В наружной терапии применяются ТИК (такролимус) 2 раза в неделю как проактивная терапия, увлажняющие и смягчающие средства.

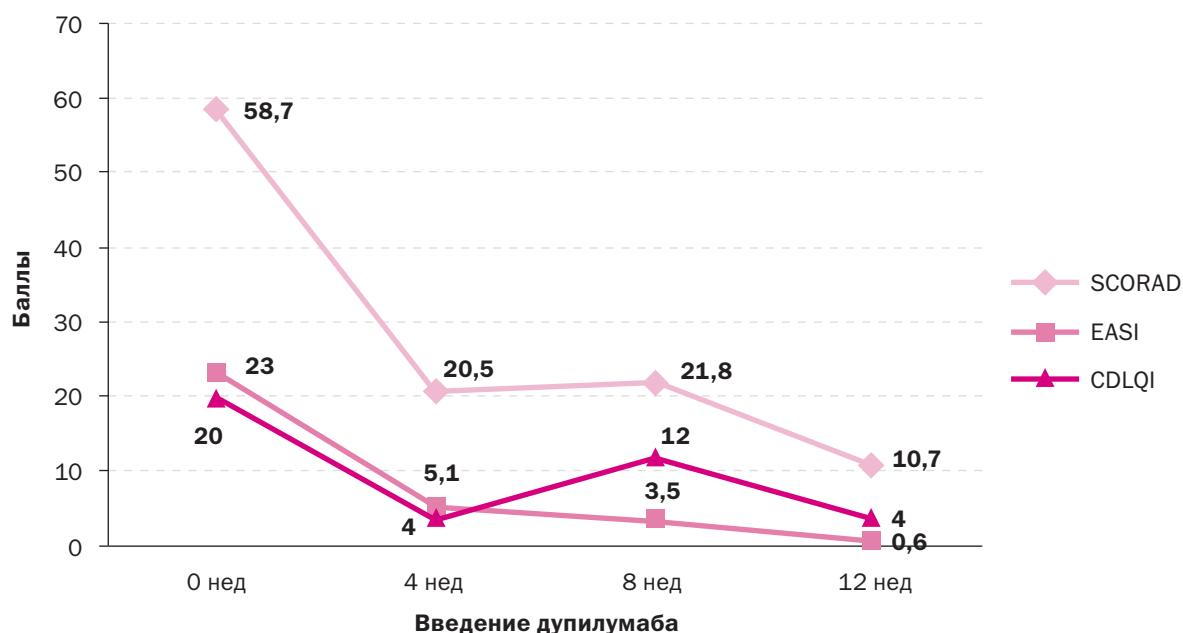


Рис. 4. Динамика кожного патологического процесса на фоне терапии дупилумабом

Примечание. SCORAD — оценка степени тяжести атопического дерматита; EASI — индекс распространенности и тяжести экземы; CDLQI — детский дерматологический индекс качества жизни.

Fig. 4. Dynamics of the skin pathologic process on dupilumab therapy

Note. SCORAD — scoring of atopic dermatitis; EASI — eczema area and severity index; CDLQI — children dermatology life quality index.

На фоне лечения ГИБП местных реакций, конъюнктивита, острых респираторных инфекций, инфекций кожи, эозинофилии и других нежелательных явлений не наблюдалось.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный. На фоне терапии дупилумабом через 12 нед достигнут регресс высыпаний, практически отсутствует зуд. Планируется продолжить терапию в прежнем объеме в течение 12 мес или более, длительность курса лечения будет определена состоянием пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует результаты эффективного и безопасного применения дупилумаба у ребенка 4 лет с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением АтД, резистентным к проводимой ранее стандартной терапии. Использование дупилумаба в течение 12 нед позволило достичь контроля над симптомами АтД и существенно улучшить качество жизни пациента. Наличие у ребенка сопутствующей пищевой аллергии и полисенситизации в сочетании с отягощенным наследственным анамнезом (АтД у отца), ранним дебютом и тяжелым непрерывно-рецидивирующим



Рис. 5. Регресс высыпаний через 12 нед терапии дупилумабом. Шелушение кожи в периоральной области. На коже кистей выражен дерматоглифический рисунок

Fig. 5. Regression of rashes after 12 weeks of dupilumab administration. Skin peeling in perioral area. Dermatoglyphic pattern on the hands skin

щим течением АтД представляет собой крайне неблагоприятный комплекс факторов в отношении прогноза — дальнейшего прогрессирования АтД и формирования атопической мультиморбидности [6].

Так, по результатам лонгитюдного исследования двух когорт детей от рождения до 11–16 лет (9894 ребенка в Великобритании и 3652 — в Нидерландах), проведенного L. Paternoster и соавт., самый высокий риск развития БА выявлен у детей с ранним дебютом и персистирующим течением АтД: БА была диагностирована у 29% пациентов в возрасте 7 лет и у 31% — в возрасте 13 лет (в сравнении с 8 и 7% в контрольной группе детей без АтД соответственно). В то же время у детей с ранним дебютом и ранним разрешением АтД риск развития БА в возрасте 7 и 13 лет был значительно ниже (ОШ — 1,56 и 1,79 соответственно) [20].

Прогнозирование развития «атопического марша» также изучали в многоцентровом когортном исследовании, проведенном в Канаде. Анализировали данные 2311 детей, наблюдавшихся с рождения до 5 лет: в возрасте 1 года все дети были обследованы на наличие АтД с использованием диагностических критериев Рабочей группы Великобритании, проведено прик-тестирование (ребенок считался сенсibilизированным при возникновении волдыря размером ≥ 2 мм). В возрасте 3 лет детей обследовали на наличие БА, АР, пищевой аллергии и АтД. Результаты наблюдения показали, что АтД с сопутствующей пищевой или ингаляционной сенсibilизацией у детей в возрасте 1 года более чем в 7 раз повышает риск диагностирования БА в 3-летнем возрасте. В то же время АтД без сопутствующей аллергической сенсibilизации не был связан с повышенным риском развития БА [21].

Согласно существующей в настоящее время гипотезе двойного воздействия аллергенов, именно эпикутанная экспозиция пищевых белков является одним из основных механизмов формирования пищевой аллергии. Так, нанесение овальбумина и арахисового белка на поврежденную кожу мышей приводило к развитию эпикутанной сенсibilизации, способствуя активации иммунного ответа Т2-типа за счет взаимодействия аллергенов с антигенпрезентирующими клетками (клетками Лангерганса). Современное адекватное лечение кожного патологического процесса играет ключевую роль в профилактике развития сенсibilизации и пищевой аллергии, которые, в свою очередь, являются предикторами развития «атопического марша» [22, 23].

Таким образом, перспективы своевременного патогенетического терапевтического вмешательства у пациентов раннего возраста со среднетяжелым и тяжелым течением АтД несомненны. Современная патогенетическая терапия АтД, оказывая специфическое ингибирующее действие на медиаторы Т2-воспаления, высокоэффективна именно в этой группе пациентов и обладает благоприятным профилем безопасности. Такими характеристиками обладает ГИБП дупилумаб — человеческое моноклональное антитело против IL-4R α , разрешенное для применения у детей с АтД с 6-месячного возраста [24].

Доказано, что дупилумаб снижает частоту возникновения новых и приводит к улучшению ранее диагностированных атопических болезней. Например, данные метаанализа G.P. Geba и соавт. указывают на общее снижение риска развития новых аллергических заболеваний на 37% у пациентов, получавших дупилумаб, по сравнению с группой плацебо. Кроме того, после прекращения терапии (более 5 периодов полувыведения дупилумаба) ни у одного пациента не было отмечено

рецидива, что может указывать на некоторую пролонгированную модификацию заболевания. Наилучший ответ был достигнут у подростков (в возрасте < 18 лет) европеоидной расы, а также у детей в возрасте до 2 лет, у пациентов с тяжелым течением АтД и с сопутствующей БА. Широко обсуждается вероятный болезнь-модифицирующий эффект дупилумаба, который особенно значим для детей младшего возраста с ранней манифестацией и тяжелым течением АтД в связи с высоким риском развития у них атопической мультиморбидности [25, 26].

В недавно опубликованной работе A.S. Paller и соавт. оценили долгосрочную безопасность и эффективность дупилумаба у пациентов, ранее участвовавших в 16-недельном исследовании, которые продолжили получать биологическую терапию в течение 1 года. Были проанализированы данные 142 пациентов, чей средний возраст на момент инициации терапии составил $4,1 \pm 1,13$ [диапазон — 1,0–5,9] года. К 52-й нед 36,2% достигли IGA ≤ 1 (чистая / почти чистая кожа) и почти у всех пациентов (96,6%) наблюдалось уменьшение EASI по крайней мере на 50%. Минимум об одном НЯ, возникшем во время лечения, сообщили 78,2% пациентов, при этом большинство НЯ были легкими или среднетяжелыми и носили транзитный характер. Наиболее часто пациенты сообщали о назофарингите (19,7%), кашле (15,5%) и лихорадке (14,1%). У 12,7% был зарегистрирован конъюнктивит легкой и средней степени тяжести. Только у одного пациента возникновение НЯ в виде острой тяжелой крапивницы привело к прекращению лечения [27]. Кроме того, не было обнаружено клинически значимых изменений лабораторных показателей, хотя сообщалось о двух случаях эозинофилии и по одному случаю нейтропении и лейкоцитоза [28]. Также было показано, что использование дупилумаба у детей данной возрастной категории не повышает риск кожных инфекций и связано со снижением вероятности бактериальных и негерпетических инфекций кожи в сравнении с группой плацебо [29].

Сопоставимые данные были получены в недавнем ретроспективном когортном исследовании, включавшем 19 пациентов в возрасте < 6 лет с умеренной или тяжелой формой АтД (медиана возраста составила 4,7 года). Все пациенты получали дупилумаб > 16 нед. EASI-75 был достигнут у 16/19 (84,2%) к 16-й нед, у 9/12 (75%) к 48-й нед, у 6/6 (100%) к 72-й нед от начала терапии. IGA ≤ 1 была достигнута у 14/19 (73,7%) на 16-й нед, у 9/12 (75%) на 48-й нед и у 5/6 (83,3%) на 72-й нед от начала терапии. Лечение было прекращено у 3 пациентов (15,8%) из-за недостаточной эффективности препарата. На фоне проводимого лечения о НЯ в виде местных реакций, герпетических инфекций, конъюнктивита, эритемы лица не сообщалось, однако у одного пациента развилась парадоксальная ладонно-подошвенная сыпь, которая разрешилась самостоятельно и не привела к отмене дупилумаба [30].

Таким образом, длительная непрерывная терапия дупилумабом у детей младшего возраста продемонстрировала свою эффективность и приемлемый профиль безопасности без необходимости рутинного лабораторного мониторинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом примере продемонстрирована эффективность и безопасность патогенетической терапии препаратом дупилумаб у ребенка 4 лет с тяжелой формой АтД в сочетании с пищевой аллергией. Уже через 1 мес после начала биологической терапии

отмечено выраженное улучшение в течении АД, НЯ не отмечено. Доступные данные научной литературы указывают на то, что дупилумаб может не только положительно влиять на течение болезни за счет достижения ремиссии кожного процесса, но и снижать риск прогрессирования «атопического марша», представляя максимальную перспективу именно для детей раннего возраста. Несмотря на то, что для подтверждения болезнь-модифицирующего эффекта дупилумаба необходимы дополнительные исследования, его длительное непрерывное использование у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет доказало свою эффективность и приемлемый профиль безопасности.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию.

INFORMED CONSENT

The child's legal representatives have signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description and patient's images in the medical journal, including its electronic version.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Г. Левина — участие в написании текста рукописи, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

П.А. Пыжьянова — поисково-аналитическая работа, ведение пациента, участие в написании текста рукописи.

В.Г. Калугина — ведение пациента, участие в написании текста рукописи.

К.Е. Эфендиева — редактирование рукописи.

Е.А. Вишнева — научное редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, редактирование рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — научное редактирование рукописи, окончательное утверждение версии для публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.; 2021. — 81 с. [Atopicheskii dermatit u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow; 2021. 81 p. (In Russ.)] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Ссылка активна на 22.07.2024.
2. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00160. doi: <https://doi.org/10.2340/00015555-3510>
3. Амбарчян Э.Т., Намазова-Баранова Л.С., Кузьминова А.Д. и др. Дискуссионные вопросы иммунопатогенеза псориаза и атопического дерматита // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 6. — С. 582–588. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965> [Ambarchian ET, Namazova-Baranova LS, Kuzminova AD, et al. Controversial Issues of Immunopathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2023;78(6):582–588. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn9965>]
4. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis—an update. *Front Mol Biosci*. 2023;10:1159404. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1159404>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yulia G. Levina — manuscript writing, manuscript editing, manuscript final revision.

Polina A. Pyzhyanova — search and analytical work, patient management, manuscript writing.

Vera G. Kalugina — patient management, manuscript writing.

Kamilla E. Efendieva — manuscript editing.

Elena A. Vishneva — scientific manuscript editing.

Anna A. Alekseeva — search and analytical work, manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — scientific manuscript editing, final approval for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

П.А. Пыжьянова

<https://orcid.org/0000-0003-1649-5493>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

5. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
6. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.006>
7. Furue M, Ulzii D, Vu YH, et al. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol*. 2019;16(2):97–107. doi: <https://doi.org/10.22034/IJ.2019.80253>
8. Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 Cytokines on the Cornified Envelope, Tight Junction Proteins, and β -Defensins in Filaggrin-Deficient Skin Equivalents. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):631–639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.007>
9. Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022;13:1068260. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022>
10. Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):835–852. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>
11. Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond: New insights into the skin barrier in atopic dermatitis and allergic diseases, from genetics to therapeutic perspectives. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132(2):187–195. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.09.009>

12. Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):800–807. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.043>
13. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*. 2001;144(1):104–110. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.03960.x>
14. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema — part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–1926. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>
15. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I — systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–1431. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18345>
16. Olbrich H, Sadik CD, Ludwig RJ, et al. Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2023;13(4):634. doi: <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
17. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10356):908–919. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01539-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01539-2)
18. Lin TL, Fan YH, Fan KS, et al. Reduced atopic march risk in pediatric atopic dermatitis patients prescribed dupilumab versus conventional immunomodulatory therapy: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;S0190-9622(24)00788-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.05.029>
19. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAAI Biologicals Guidelines-dupilumab for children and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(4):988–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14690>
20. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964–971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.044>
21. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):601–607. e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.024>
22. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331–1336. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.032>. PMID: 18539191
23. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol*. 2004;34(8):2100–2109. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200425196>
24. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>
25. Bieber T. In search of the Holy Grail in atopic dermatitis: Will dupilumab become the first disease-modifying atopic dermatitis drug? *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):694–696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.824>
26. Geba GP, Li D, Xu M, et al. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(3):756–766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.08.026>
27. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, et al. Dupilumab Safety and Efficacy up to 1 Year in Children Aged 6 Months to 5 Years with Atopic Dermatitis: Results from a Phase 3 Open-Label Extension Study. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(4):655–668. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-024-00859-y>
28. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Laboratory Safety from a Randomized 16-Week Phase III Study of Dupilumab in Children Aged 6 Months to 5 Years with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2023;25(1):67–77. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00553-8>
29. Paller AS, Siegfried EC, Cork MJ, et al. Infections in Children Aged 6 Months to 5 Years Treated with Dupilumab in a Placebo-Controlled Clinical Trial of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Paediatr Drugs*. 2024;26(2):163–173. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00611-9>
30. Berna-Rico E, Fiz-Benito E, Busto-Leis JM, et al. Effectiveness and Safety of Dupilumab in Children Under 6 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Real-World Study. *Dermatology*. 2024;240(2):337–342. doi: <https://doi.org/10.1159/000535282>

Статья поступила: 08.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 08.06.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Левина Юлия Григорьевна, д.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Пыжьянова Полина Александровна [**Polina A. Pyzhyanova**, MD]; **e-mail:** polinapzh@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4018-3639

Калугина Вера Геннадьевна, к.м.н. [**Vera G. Kalugina**, MD, PhD]; **e-mail:** v-starikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Alekseeva**, MD, PhD]; **e-mail:** aleksaa06@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², П.И. Куропятник⁴¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация³ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация⁴ ЦГКБ № 1 г. Донецка, Донецк, Российская Федерация

Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Цель данного обзора — представить современные сведения о связи между вирусами и целиакией. Согласно результатам современных исследований, некоторые вирусы, вероятно, играют важную роль в патогенезе целиакии. Однако воздействие вируса само по себе не приводит к развитию аутоиммунного заболевания. Согласно результатам ряда исследований, существует несколько вирусов, которые могут вызывать целиакию, и несколько путей активации, приводящих к потере переносимости пищи. На сегодняшний день доказана роль лишь некоторых штаммов реовирусов в развитии целиакии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять роль вирусов в развитии целиакии и улучшить лечение и профилактику этого заболевания.

Ключевые слова: целиакия, вирусы, ротавирусы, реовирусы, трансклутаминаза

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):369–374. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена, характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки у генетически предрасположенных людей в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1, 2]. Сведения о патогенезе целиакии непрерывно расширяются. Во многих исследованиях предпринимаются попытки выявить факторы окружающей среды и пусковые механизмы, включая воздействие инфекций, антибиотики, состояние кишечного микробиома, возраст введения прикорма, содержащего глютен, длительность грудного

вскармливания, вакцинации, особенности диеты и многое другое, которые могут оказывать влияние на развитие данного аутоиммунного заболевания. Целиакия вызывает неадекватный иммунный ответ на поступление пептидов, входящих в состав глютена, что приводит к развитию воспаления кишечника с усилением Th1-иммунного ответа [3, 4]. Исследования показывают, что воздействия одного триггера недостаточно, чтобы вызвать заболевание, и в патогенезе играет роль комплексное влияние нескольких факторов [5]. Понимание точных механизмов и выявление всех возможных триггеров заболевания может помочь в профилактике и ранней диагностике целиакии.

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Polina I. Kuropyatnik⁴¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation² Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation⁴ Central city clinical hospital No. 1, Donetsk, Russian Federation

The Role of Viruses in Celiac Disease Pathogenesis: Current Status

The purpose of this review is to present modern data on the correlations between viruses and celiac disease. Some viruses probably have crucial role in celiac disease pathogenesis according to the results of recent studies. However, the virus exposure itself does not lead to the development of autoimmune disease. Number of studies have demonstrated that there are several viruses that can cause celiac disease, and several activation pathways leading to food tolerance loss. Thus far, the role of some reoviruses strains has been proven in the development of celiac disease. Further research is needed for better understanding of the viruses role in the celiac disease development and to improve management and prevention of this disease.

Keywords: celiac disease, viruses, rotaviruses, reoviruses, transglutaminase

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Kuropyatnik Polina I. The Role of Viruses in Celiac Disease Pathogenesis: Current Status. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):369–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>

Центральным событием патогенеза целиакии является презентация пептидов глиадина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 глютен-специфическим CD4⁺ Т-лимфоцитам с последующим развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Важную роль в модификации пептидов глиадина играет тканевая транскламиназа-2 (TG) — фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием TG повышается аффинность пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8, что способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов. Активированные CD4⁺-клетки продуцируют провоспалительные цитокины — интерфероны (IFN) I типа (включая IFN- γ), интерлейкин (IL) -10, IL-15, IL-21, повреждающие энтероциты, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой транскламиназе (anti-TG) и структурам слизистой оболочки тонкой кишки [2]. Морфологические признаки воспаления низкой степени интенсивности в слизистой оболочке при целиакии присутствуют даже до развития клинических симптомов заболевания [6].

Известно, что вирусы вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний [7]. За последние годы было проведено много исследований, направленных на понимание патогенеза целиакии и роли вирусов, которые могут выступать в качестве потенциальных триггеров [8]. Вирусные инфекции способны вызывать провоспалительную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки, которая приводит к нарушению толерантности к пероральным антигенам [9]. Обнаруживается все больше вирусных и клеточных белков, с которыми взаимодействуют вирусы, модифицируются TG, что указывает на новую функцию TG в вирусном патогенезе [10]. На сегодняшний день нет прямой доказанной патогенетической связи между целиакией и вирусами (за исключением реовирусов), но есть несколько фактов, которые позволяют нам думать, что реовирусы — не единственные вирусы, играющие роль в патогенезе целиакии.

В ряде исследований выявлено повышение титра anti-TG у детей без целиакии, страдающих инфекционными заболеваниями, что в дальнейшем может спровоцировать развитие целиакии у генетически предрасположенных пациентов [11].

Цель данного обзора — дать всестороннее представление о связи между вирусами и целиакией.

РЕОВИРУСЫ

Важное открытие было сделано R. Bouziat и соавт., которые установили, что штамм реовируса может привести к развитию целиакии. Исследователи показали, что реовирус серотипа 1 (тип Lang; TL1) — бессимптомный вирус, блокирующий дифференцировку pTreg и повышающий Th1-тип иммунного ответа к пищевому антигену [12]. Установлено, что TL1 может нарушать механизм апоптоза, стимулируя воспалительный процесс с выработкой IFN I, нарушая иммунологическую толерантность к пищевому белку и способствуя развитию провоспалительных фенотипов в дендритных клетках [13, 14].

РОТАВИРУС

Ротавирус принадлежит к семейству реовирусов и является основной причиной острого гастроэнтерита у младенцев и детей раннего возраста во всем мире. Это основная причина смертности в странах с низким уровнем дохода [11]. Род ротавирусов состоит из девяти видов (от А до I), однако только ротавирус А вызывает

более 90% ротавирусных инфекций у людей. Ротавирус поражает клетки кишечника и вызывает гастроэнтерит; однако инфекция не ограничивается слизистой оболочкой кишечника — широко продемонстрирована системная вирусная диссеминация [14, 15]. Недавние исследования описали, как ротавирусная инфекция может поражать широкий спектр мишеней, включая нервную систему, печень, поджелудочную железу и т.д. В последние годы ротавирус рассматривается в качестве вирусного триггера для развития аутоиммунных заболеваний [16]. Патогенез развития аутоиммунных заболеваний, вызванных ротавирусом, остается не до конца изученным. Ряд исследований показали связь между ротавирусами и развитием целиакии. Установлено, что антитела против ротавируса модулируют гены, участвующие в апоптозе и воспалении, и изменяют целостность эпителиального барьера кишечника, что является типичными признаками целиакии [17].

В 2006 г. проспективное исследование, проведенное в когорте детей из США, генетически предрасположенных к целиакии, показало, что риск развития заболевания был пропорционален частоте ротавирусных инфекций [18]. Это было первое сообщение об эпидемиологической связи между ротавирусной инфекцией и целиакией.

Почти одновременно итальянское исследование с участием 60 пациентов с целиакией установило, что IgA anti-TG участвуют в распознавании белка внешнего слоя ротавируса — VP7. Связь между инфекцией и целиакией авторы объясняют механизмом молекулярной мимикрии. Было показано, что данные аутоантитела функционально активны и обладают способностью активировать моноциты посредством взаимодействия с toll-подобным рецептором 4 (TLR-4) [19]. Однако данные результаты не были подтверждены в другом исследовании, проведенном в более крупной когорте пациентов, где показано, что дети с целиакией не имеют более высокой иммунной реактивности к ротавирусу по сравнению со здоровыми детьми [20]. Роль молекулярной мимикрии в качестве единственного механизма развития целиакии до сих пор не доказана, и, вероятно, имеет место сочетание нескольких механизмов развития аутоиммунного процесса: молекулярная мимикрия, активация в присутствии «свидетеля», распространение и доступность криптических эпитопов [16].

Результаты проспективного исследования, в котором приняли участие почти 2000 детей с генетической предрасположенностью к целиакии, показали, что высокая частота ротавирусной инфекции может увеличить риск развития целиакии [21].

В 2006 г. были лицензированы две ротавирусные вакцины для педиатрического населения по всему миру. Обе вакцины доказали свое значительное влияние на ротавирусную инфекцию, продемонстрировав заметное снижение числа госпитализаций детей с диареей после их введения. Влияние данных вакцин на внекишечные проявления и развитие аутоиммунных заболеваний является предметом продолжающихся исследований. В ряде исследований авторы приходят к выводу, что вакцинация против ротавируса безопасна и, возможно, защищает организм в будущем от развития целиакии [22].

Недавно была установлена возможная связь между ротавирусом и чувствительностью к глютену, не ассоциированной с целиакией. Исследователи указывают на аутоиммунный генез заболевания и высказывают предположение о потенциальном участии ротавирусной инфекции в его развитии [23].

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС (ЦМВ)

В исследовании, проведенном L. Sarmiento и соавт., был обследован 21 пациент, не имеющий сахарного диабета I типа и целиакии. Установлено, что титр anti-TG был повышен у 2 (9,5%) пациентов во время инфицирования ЦМВ. При этом anti-TG не были обнаружены у пациентов контрольной группы без ЦМВ [24].

Исследование Generation R является проспективным популяционным когортным исследованием, охватывающим период от внутриутробного развития до взрослой жизни обследуемых, и было разработано для выявления ранних экологических и генетических причин нормального и аномального роста, развития и состояния здоровья.

Так, M.A. Jansen и соавт. в своем исследовании изучили взаимосвязь между ЦМВ и титром anti-TG у 4420 детей. Установлено, что пациенты с очень высоким уровнем anti-TG (в 10 раз превышающим норму) реже, чем другие пациенты, заражались ЦМВ. Как единичная инфекция ЦМВ, так и комбинированная инфекция ЦМВ с вирусом Эпштейна – Барр и/или вирусом простого герпеса I типа были обратно пропорционально связаны с высоким уровнем anti-TG. Это может указывать на защитный эффект ЦМВ в патогенезе целиакии [25]. Исследование, проведенное на 1068 пациентах, изучало связь латентного течения целиакии с изменениями в CD57⁺- и Vδ1⁺-лимфоцитах крови у детей и влияние на данную связь ЦМВ-инфекции. У детей с наличием anti-TG были проведены биопсия двенадцатиперстной кишки, определение HLA DQ2/DQ8, изучение уровня антител к эндомизию. Пациенты с латентным течением целиакии имели в 1,8 раза меньше Vδ1⁺-Т-клеток, что преимущественно наблюдалось у ЦМВ-серонегативных детей, и в 2,7 раза больше CD57⁺-Т-клеток, чем у группы пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к целиакии (положительный анализ HLA DQ2/DQ8). Следовательно, у детей с целиакией наблюдаются изменения в определенных субпопуляциях Т-клеток крови, которые связаны с вирусной патологией [26].

При исследовании биоптатов желудочно-кишечного тракта 40 пациентов с целиакией и 40 пациентов без целиакии M. Calabretto и соавт. не обнаружили нуклеиновых кислот ЦМВ ни в одной группе. Авторы в своей работе приходят к выводу, что изученные вирусы могут не играть роли в патогенезе целиакии [27].

ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАРР (ВЭБ)

В том же исследовании M.A. Jansen и соавт., которое описано ранее, установлено, что уровень anti-TG имел обратную связь с сочетанным инфицированием ВЭБ и ЦМВ, что возможно рассматривать как защитный эффект от развития целиакии [26]. Однако не исключено, что ВЭБ может усугубить течение аутоиммунного заболевания и привести к рефрактерному течению целиакии. В статье, основанной на результатах ПЦР-анализа биопсии двенадцатиперстной кишки 17 пациентов с целиакией, ВЭБ был обнаружен у 70% больных с рефрактерным течением заболевания в сравнении с 16% пациентов с типичным течением [28]. Предположительно, ВЭБ может повторно активировать провоспалительные клетки и не позволять эпителию восстанавливаться. Было также показано, что anti-TG могут обнаруживаться у пациентов во время ВЭБ-инфекции (у 25% из 20 больных), при этом повышая риск развития целиакии [24].

В упоминавшемся уже исследовании M. Calabretto и соавт. выявлено наличие нуклеиновых кислот ВЭБ

в биоптатах слизистой оболочки 20% пациентов с целиакией и 10% пациентов без целиакии. Однако на основании полученных данных авторы указали на невозможность сделать вывод о том, что ВЭБ вызывает развитие целиакии [27].

ЭНТЕРОВИРУС

В исследовании M. Oikarinen и соавт. установлена потенциальная связь между инфицированием энтеровирусом и развитием целиакии. Обследован 41 новорожденный, у которого во время проспективного наблюдения развилась целиакия, подтвержденная биопсией (основная группа). Дети контрольной группы ($n = 53$) были сопоставимы по календарному времени рождения, полу, генотипу HLA-DQ. Диагностику энтеровирусной инфекции проводили путем определения уровня специфических антител. Установлено, что энтеровирусные инфекции у детей основной группы чаще встречались до появления anti-TG относительно группы контроля. Авторы приходят к выводу, что энтеровирусные инфекции могут способствовать развитию целиакии [29].

K. Lindfors и соавт. по результатам своего исследования, которое включало 83 ребенка, приходят к выводу, что инфицирование энтеровирусами в возрасте от 1 до 2 лет в дальнейшем повышает риск развития целиакии. При этом сочетание таких факторов, как энтеровирусная инфекция и повышенное потребление глютена, имеет кумулятивный эффект в отношении влияния на развитие аутоиммунного заболевания [30].

В работе C.R. Kahrs и соавт. уровень anti-TG в сыворотке крови определяли у 220 детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес, а затем ежегодно. В исследовании было установлено, что более высокая частота заражения энтеровирусом в раннем детстве в дальнейшем была связана с повышением риска развития целиакии [31].

L. Sarmiento и соавт. в своей работе установили, что anti-TG могут вырабатываться при инфицировании энтеровирусами, а наиболее высокий титр серологического маркера целиакии был установлен при инфицировании ECHO-вирусом. Авторы приходят к выводу, что энтеровирусы могут вызывать воспаление в тонкой кишке с образованием anti-TG в пораженных тканях [24].

Повышение в сыворотке крови уровня зонулина — белка, играющего важную роль регулятора плотных контактов кишечного эпителия [32], — было ассоциировано с целиакией и коррелировало с плотностью энтеровируса в слизистой оболочке тонкой кишки у пациентов с выраженными атрофическими изменениями [33].

Результаты ряда исследований показывают целесообразность использования безглютеновой диеты в период энтеровирусной инфекции для снижения риска развития целиакии у лиц, генетически предрасположенных к ее возникновению [5].

ВИРУС ГЕПАТИТА В

Был проведен метаанализ, который включал в себя обследование 1447 участников в отношении ответа на вакцинацию от гепатита В. Выявлено, что доля лиц, имеющих титр анти-HBs более 10 МЕ/л после последней вакцинации от вирусного гепатита В, в группе пациентов с целиакией была меньше относительно группы контроля [34]. В недавно проведенном исследовании было установлено, что соблюдение безглютеновой диеты не влияет на концентрацию анти-HBs у пациентов с целиакией [35]. В работе R. Mormile и соавт. предполагается, что отсутствие повышения титра анти-HBs после вакцинации от вирусного гепатита В может свидетельствовать

о повышении риска развития целиакии в дальнейшей жизни пациента. Рекомендовано тщательное наблюдение за данными пациентами [36]. Возможно, развитие целиакии у пациентов с вирусным гепатитом В может быть следствием лечения IFN-α и не связано с воздействием самого вируса [37]. В исследованиях не установлено повышенного риска заражения вирусным гепатитом В у пациентов с целиакией [38].

ВИРУС ГЕПАТИТА С

Вирус гепатита С ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний, а уровень anti-TG может быть повышен при данной инфекции [39]. Целиакия по меньшей мере в два раза чаще встречается у пациентов с циррозом печени, а безглютеновая диета улучшает биохимические показатели функции печени у пациентов с вирусным гепатитом С [40]. Пациенты с наличием anti-TG до начала лечения вирусного гепатита С препаратами IFN-α имели повышенный риск развития целиакии во время терапии. Применение безглютеновой диеты может быть рассмотрено в качестве метода профилактики развития целиакии у пациентов с вирусным гепатитом С при наличии anti-TG до начала лечения инфекции [41, 42]. Ретроспективное исследование, включающее 245 пациентов с целиакией, предполагает, что отсутствие нормализации уровня одной или обеих аминотрансфераз после года безглютеновой диеты у пациентов с целиакией может указывать на сопутствующее заболевание печени, включая вирусный гепатит С [43]. Однако в другом исследовании не удалось выявить связь между вирусным гепатитом С и развитием целиакии [44].

ВИРУС ГРИППА

В ходе масштабного ретроспективного исследования, проведенного в Норвегии, в котором приняли участие 2,6 млн человек, была обнаружена положительная связь между инфицированием гриппом и развитием целиакии. Авторы приходят к выводу, что, вероятно, инфицирование вирусом гриппа в дальнейшем увеличивает риск развития целиакии, но данная причинно-следственная связь должна быть тщательно изучена в будущих исследованиях [45]. Пациенты, страдающие целиакией, по-видимому, имеют больший риск госпитализации при инфицировании гриппом [46]. Связь между тяжелой формой гриппа и развитием целиакии может быть объяснена ролью остеопонтина, который является сложным цитокином и адгезивным белком, обычно содержащимся в молекулах внеклеточного матрикса. Его продукция связана с несколькими патологическими состояниями, включая аутоиммунные заболевания. Известно, что остеопонтин усугубляет повреждение легких во время гриппа [47].

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫЙ ВИРУС (РСВ)

Ретроспективное исследование, проведенное в Швеции с участием 3835 детей, выявило связь между РСВ-инфекцией и развитием целиакии. Исследователи не изучали механизмы воздействия вирусной инфекции на развитие аутоиммунного заболевания, но установили наличие anti-TG у пациентов, перенесших РСВ-инфекцию [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы, вероятно, играют важную роль в патогенезе целиакии. Однако воздействие вируса само по себе не приводит к развитию аутоиммунного заболевания. Частота клинической вирусной инфекции (без учета этио-

логии) не связана с повышенным риском развития целиакии, что подчеркивает важность изучения роли каждого вируса в отдельности. Вероятно, существуют несколько вирусов, инфицирование которыми может способствовать развитию целиакии, и, возможно, несколько путей активации иммунной системы, приводящих к потере переносимости пищи.

Следует помнить:

- простой мимикрии или того, что вирус индуцирует высокий уровень anti-TG, недостаточно для развития заболевания, даже при наличии генетической предрасположенности у пациента;
- для индукции целиакии вирусом необходимо наличие воспалительного фона;
- IFN I (включая IFN-α), по-видимому, играет важную роль в развитии целиакии, что необходимо учитывать при лечении вирусных заболеваний;
- реовирус серотипа 1 (тип Lang) вызывает реакцию в кишечнике, которая может избирательно изменять состояние иммунной системы, индуцируя нарушение пищевой толерантности к пищевому белку;
- для большинства вирусов их роль как триггеров или протекторов точно не установлена, некоторые из вирусов являются потенциальными триггерами;
- отсутствуют данные о связи вакцинации с развитием целиакии;
- ротавирусы — один из восьми родов реовирусов — рассматриваются в качестве потенциального фактора, участвующего в патогенезе целиакии.

Таким образом, сочетание воздействия вируса, глиадина (который сам по себе может привести к воспалению) и других факторов, вызывающих воспаление (таких как IFN-α), может провоцировать развитие целиакии у пациентов с определенной генетической предрасположенностью.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

А.В. Налетов — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

П.И. Куропятник — перевод зарубежных литературных источников, подготовка текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — literature analysis, manuscript text preparation, editing.

Andrew V. Nalyotov — literature analysis, manuscript text preparation, editing.

Polina I. Kuropyatnik — translation of foreign literary sources, manuscript text preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность // *Вопросы диетологии*. — 2024. — Т. 14. — № 1. — С. 54–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease and vitamin-mineral deficiencies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2024;14(1):54–60. doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> (In Russ).]
2. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия: старая проблема, новые решения // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 64–71. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease: old problem, new solutions. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023;13(4):64–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71>]
3. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шаповалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // *Архив педиатрии и детской хирургии*. — 2024. — Т. 2. — № 1. — С. 121–132. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132> [Khavkin AI, Yablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(1):121–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132>]
4. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А. и др. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры // *Вопросы детской диетологии*. — 2023. — Т. 21. — № 2. — С. 32–44. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-32-44> [Shapovalova NS, Novikova VP, Yablokova EA, et al. Non-celiac gluten sensitivity: approaches to differential diagnosis and potential biomarkers. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2023;21(2):32–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-32-44>]
5. Barone MV, Auricchio S. A cumulative effect of food and viruses to trigger celiac disease [CD]: a commentary on the recent literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2027. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22042027>
6. Porpora M, Conte M, Lania G, et al. Inflammation is present, persistent and more sensitive to proinflammatory triggers in celiac disease enterocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):1973. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23041973>
7. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(4):394–412. doi: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1614904>
8. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):65–72. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12390>
9. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007181. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007181>
10. Jeon JH, Kim IG. Role of protein modifications mediated by transglutaminase 2 in human viral diseases. *Front Biosci*. 2006;11:221–231. doi: <https://doi.org/10.2741/1793>
11. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04054.x>
12. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44–50. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aah5298>
13. Brown JJ, Short SP, Stencel-Baerenwald J, et al. Reovirus-induced apoptosis in the intestine limits establishment of enteric infection. *J Virol*. 2018;92(10):e02062–e02117. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02062-17>
14. Ramig RF. Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(4):591–612. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.591>
15. Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martinon-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016;72(Suppl):S98–S105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.029>
16. Gomez-Rial J, Sanchez-Batan S, Rivero-Calle I, et al. Rotavirus infection beyond the gut. *Infect Drug Resist*. 2018;12:55–64. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S186404>
17. Sadiq A, Khan J, Ullah I, et al. Seroprevalence of Anti-tTG-IgA among symptomized celiac disease patients and their correlation with rotavirus infection. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6972624. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6972624>
18. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333–2340. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x>
19. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. 2006;3(9):e358. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030358>
20. Ziberna F, De Lorenzo G, Schiavon V, et al. Lack of evidence of rotavirus-dependent molecular mimicry as a trigger of celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(3):356–363. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12855>
21. Cho MJ, Ellebrecht CT, Hammers CM, et al. Determinants of VH1-46 cross-reactivity to pemphigus vulgaris autoantigen desmoglein 3 and rotavirus antigen VP6. *J Immunol*. 2016;197(4):1065–1073. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600567>
22. Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the global rotavirus surveillance network. *Lancet Glob Health*. 2019;7(7):e893–903. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30207-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30207-4)
23. Puccetti A, Saverino D, Opri R, et al. Immune response to rotavirus and gluten sensitivity. *J Immunol Res*. 2018;2018:9419204. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9419204>
24. Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol*. 2012;84(7):1049–1053. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.23305>
25. Jansen MA, van den Heuvel D, van der Zwet KV, et al. Herpesvirus infections and transglutaminase type 2 antibody positivity in childhood: the generation R study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(4):423–430. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001163>
26. Jansen MAE, van den Heuvel D, Jaddoe VWV, et al. Abnormalities in CD57⁺ cytotoxic T cells and Vδ1⁺ γδT cells in subclinical celiac disease in childhood are affected by cytomegalovirus. The Generation R Study. *Clin Immunol*. 2017;183:233–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.008>
27. Calabretto M, Di Carlo D, Falasca F, et al. Analysis of viral nucleic acids in duodenal biopsies from adult patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(11):1107–1110. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002404>
28. Perfetti V, Baldanti F, Lenti MV, et al. Detection of active epsteinbarr virus infection in duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1216–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.022>
29. Oikarinen M, Puustinen L, Lehtonen J, et al. Enterovirus infections are associated with the development of celiac disease in a birth cohort study. *Front Immunol*. 2021;11:604529. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604529>
30. Lindfors K, Lin J, Lee HS, et al. TEDDY Study Group Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020;69(8):1416–1422. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>
31. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ*. 2019;364:l231. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l231>
32. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 31–38. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38> [Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):31–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38>]

33. Vorobjova T, Raikkerus H, Kadaja L, et al. Circulating zonulin correlates with density of enteroviruses and tolerogenic dendritic cells in the small bowel mucosa of celiac disease patients. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):358–371. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4403-z>
34. Opri R, Veneri D, Mengoli C, Zanoni G. Immune response to Hepatitis B vaccine in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2800–2805. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1069448>
35. Zifman E, Zevit N, Heshin-Bekenstein M, et al. Effect of a gluten free diet on hepatitis B surface antibody concentration in previously immunized pediatric celiac patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(2):132–136. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.2.132>
36. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: a predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses*. 2017;104:45–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.020>
37. Leonardi S, La Rosa M. Are hepatitis B virus and celiac disease linked? *Hepat Mon*. 2010;10(3):173–175.
38. Habash N, Choung RS, Jacobson RM, et al. Celiac disease: risk of hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(3):328–332. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003362>
39. Jadali Z, Alavian SM. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010;9(4):191–206.
40. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;61(3):558–563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.020>
41. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(10):901–905. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-200411000-00014>
42. Casella G, Viganò D, Romano Settanni C, et al. Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(3):153–157.
43. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int*. 2013;33(7):1128–1131. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.12178>
44. Gravina AG, Federico A, Masarone M, et al. Coeliac disease and C virus-related chronic hepatitis: a non association. *BMC Res Notes*. 2012;5:533. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-533>
45. Kårhus LL, Gunnes N, Størdal K, et al. Influenza and risk of later celiac disease: a cohort study of 2.6 million people. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(1):15–23. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1362464>
46. Mårild K, Fredlund H, Ludvigsson JF. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2465–2473. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.352>
47. Del Prete A, Scutera S, Sozzani S, Musso T. Role of osteopontin in dendritic cell shaping of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;50:19–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.05.004>
48. Tjernberg AR, Ludvigsson JF. Children with celiac disease are more likely to have attended hospital for prior respiratory syncytial virus infection. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1502–1508. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3046-1>

Статья поступила: 17.04.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 17.04.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [address: 62, Bolshaya Serpuhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **e-Library SPIN:** 5876-7445

Куропятник Полина Игоревна [Polina I. Kuropjatnik, MD]; **e-mail:** kuropjatnikpolina1@gmail.com

А.И. Хавкин^{1, 5}, В.П. Новикова², Е.И. Кондратьева^{1, 4}, Е.В. Лошкова^{1, 4}, Г.Н. Янкина⁴

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴ СибГМУ, Томск, Российская Федерация

⁵ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Витамин D и костный метаболизм при целиакии. Возможности диетической коррекции

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

В обзоре описаны состояние системы витамина D и костный метаболизм при целиакии, механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки кишечника, факторы риска, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии. Приведены исследования, посвященные оценке минеральной плотности костей, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией. Представлены результаты дискуссии о влиянии добавок кальция и витамина D на течение целиакии и состояние костной ткани при этом заболевании.

Ключевые слова: целиакия, костный метаболизм, витамин D, безглютеновая диета, нутритивная поддержка, козье молоко

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Янкина Г.Н. Витамин D и костный метаболизм при целиакии. Возможности диетической коррекции. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4): 375–384. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2790>

ВВЕДЕНИЕ

Состояние системы витамина D и костный метаболизм достаточно подробно изучены при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника и синдроме раздраженной кишки [1–6]. Описаны такие механизмы влияния витамина D на состояние слизистой оболочки кишечника, как регуляция секреции слизи слизистой оболочки толстой кишки [7], обеспечение целостности ее структуры [8], влияние на состав и функции кишечной микробиоты [9], повышение экспрессии белков

плотных контактов, подавление высвобождения зонулина [10]. Действие витамина D на систему врожденного иммунитета связывают со стимуляцией продукции нейтрофилами, макрофагами и клетками, выстилающими эпителиальные поверхности, антибактериальных пептидов с широкой антимикробной активностью — кателицидина (CAMP) и бета-дефензина 2 (DEFB4) [11, 12, 13]. В результате имеет место повышение антимикробного действия в отношении некоторых патогенов, индукция внутриклеточного рецептора распознавания патогена

Anatoly I. Khavkin^{1, 5}, Valeriya P. Novikova², Elena I. Kondratyeva^{1, 4}, Elena V. Loshkova^{1, 4}, Galina N. Yankina⁴

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ National Research Institute of Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Vitamin D and Bone Metabolism in Celiac Disease. The Possibilities of Dietary Correction

The review describes the state of the vitamin D system and bone metabolism in celiac disease, the mechanisms of the influence of vitamin D on the state of the intestinal mucosa, and risk factors that contribute to pathological changes in bones in celiac disease. Studies are presented that evaluate bone mineral density, bone metabolism, and vitamin D status in patients with celiac disease. The results of a discussion on the effect of calcium and vitamin D supplements on the course of celiac disease and the condition of bone tissue in this disease are presented.

Keywords: Celiac disease, bone metabolism, vitamin D, gluten-free diet, nutritional support, goat's milk

For citation: Khavkin Anatoly I., Novikova Valeriya P., Kondratyeva Elena I., Loshkova Elena V., Yankina Galina N. Vitamin D and Bone Metabolism in Celiac Disease. The Possibilities of Dietary Correction. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):375–384. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2790>

NOD2, улучшение транскрипции CAMP и DEFB4, подавление экспрессии гепсидинового антимикробного пептида, снижение ферропортин-опосредованного экспорта внутриклеточного железа [14, 15]. Влияние витамина D на адаптивный иммунитет заключается в контроле дифференцировки и индукции созревания дендритных клеток, экспрессии на моноцитах молекул, участвующих в захвате антигена, снижении провоспалительного ответа Th1, повышении противовоспалительного ответа Th2, увеличении количества Т-регуляторных клеток (Treg), ограничении количества CD4⁺ Т-клеток [16]. За счет этих плейотропных эффектов витамин D косвенно связан со степенью активности ряда иммуноопосредованных заболеваний. Среди них можно особо отметить болезнь Крона, целиакию и аутоиммунный гастрит [2, 6, 17].

Общие патогенетические механизмы взаимосвязи заболеваний желудочно-кишечного тракта с состоянием костной системы одинаковы, однако для каждой нозологии имеются свои особенности.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЦЕЛИАКИИ

Целиакия — системное аутоиммунное заболевание, проявляющееся глютен-зависимой симптоматикой, наличием антител к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови и энтеропатией у генетически предрасположенных лиц [18].

Длительное время целиакию рассматривали только как патологию желудочно-кишечного тракта, протекающее с выраженным синдромом мальабсорбции вследствие тяжелой атрофии кишечных ворсинок и хронической диареей [19, 20]. Сегодня доказано, что более половины пациентов с этой нозологией имеют атипичное течение с преобладанием внекишечной симптоматики [21]. Первые сообщения о наличии костных симптомов при целиакии появились еще в 50-е годы прошлого века [22, 23]. В современной литературе при впервые диагностированной целиакии описаны такие внекишечные проявления, как низкорослость, боли в спине, диффузные скелетно-мышечные боли, слабость проксимальных мышц и остеопения, деформации скелета, дефекты зубной эмали и рецидивирующий кариес, низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), сниженная костная масса, повышенная хрупкость костей и связанная с этим высокая частота переломов [24–26]. Состояния, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии, представлены в табл. 1.

Инструментальные и лабораторные данные свидетельствуют о более частом нарушении минерального обмена в виде остеопороза и остеопении как у больных с типичной формой заболевания, так и при субклинических вариантах, у бессимптомных пациентов и у лиц, не соблюдающих строгую безглютеновую диету (БГД) [27–29]. В табл. 2 представлены исследования, посвя-

Таблица 1. Состояния, способствующие патологическим изменениям костей при целиакии [26]

Table 1. Conditions contributing to pathological changes in bones in celiac disease [26]

Фактор	Механизм действия
Гипокальциемия	Мальабсорбция кальция
	Дефицит витамина D
	Повреждение слизистой оболочки кишечника (уменьшение зоны активного всасывания)
	Изменения в механизме транспорта кальция (потеря кальбиндина и кальций-связывающих белков)
	Недостаточное потребление кальция
	Снижение потребления молочных продуктов (непереносимость лактозы)
	Стеаторея
Гиповитаминоз D	Мальабсорбция витамина D
	Изменения метаболизма витамина D
	Снижение уровня витамин-D-связывающих белков
	Снижение потребления витамина D
	Стеаторея
Воспаление кишечника	Хроническое высвобождение провоспалительных цитокинов
Гормоны	ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз)
	Эстрогены и андрогены (модуляция системы RANK/RANKL/OPG)
Кортикостероиды	Снижение всасывания кальция в кишечнике
	Увеличение почечной экскреции кальция
	Нарушение функции остеобластов
	Изменение цикла резорбции остеокластов
Дополнительные факторы риска	Аутоиммунные изменения (аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит, СД1)
	Диагностика во взрослой жизни
	Нарушение БГД
	Активное заболевание
	Низкий ИМТ
	Факторы образа жизни (недостаток физической активности, курение)

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; БГД — безглютеновая диета; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; ИМТ — индекс массы тела.

Note. PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; GFD (БГД) — gluten-free diet; DM1 (СД1) — diabetes mellitus type 1; BMI (ИМТ) — Body Mass Index.

Таблица 2. Исследования, посвященные оценке минеральной плотности костной ткани, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией
Table 2. Studies assessing bone mineral density, bone metabolism, and vitamin D status in patients with celiac disease

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	У детей		Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Sderanian V.L. и соавт., 2003 [30]	Бразилия	30 больных целиакией (17 детей, 13 подростков), 23 — контрольная группа			МПК подростков ниже нормы, но нет различий в МПК детей по сравнению с контролем	
Kavak U. и соавт., 2003 [31]	Турция	34 ребенка с нелеченой целиакией, 28 детей на БГД и 64 — контрольная группа			У нелеченых больных целиакией значительно более высокий уровень ПТГ и более низкий уровень кальция в сыворотке, МПК меньше в сравнении с контролем и на БГД	Средний уровень 25-ОН-D ₃ был ниже у пациентов, не получавших лечения
Varoga G. и соавт., 2004 [32]	Италия	22 ребенка с целиакией в возрасте 10,5 ± 1,0 лет на момент постановки диагноза и 428 здоровых детей			МПК меньше при отсутствии лечения по сравнению с контролем, а уровень маркера резорбции NTx в моче выше	
Tau C. и соавт., 2006 [33]	Аргентина	24 ребенка с целиакией, средний возраст составил 4,9 ± 4,3 года. Лонгитюдное исследование			Низкая МПК и остеопения (17%) при отсутствии лечения; аксиальная МПК вернулась к норме у большинства детей в возрасте до 4 лет, получавших лечение БГД	
Хаустова Г.Г. и соавт., 2008 [34]	Россия	36 детей с целиакией в возрасте от 5 до 13 лет и здоровый контроль			МПК и уровень маркера резорбции кости СКТП детей с целиакией значимо ниже	
Motta M.E.F.A. и соавт., 2009 [35]	Бразилия	31 ребенок с целиакией			Низкая МПК у 9%	
Blazina S. и соавт., 2010 [36]	Словения	74 ребенка с целиакией: 55 на строгой БГД и 19 без диеты			МПК выше при строгой БГД по сравнению с целиакией без диеты	
Margoni D. и соавт., 2012 [37]	Греция	81 ребенок с целиакией: 45 первичных; 36 на БГД			Увеличение МПК через 1 год БГД; < МПК при целиакии в сравнении с нормальной популяцией	

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., 2010 [38]; Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., 2012 [39]	Россия	99 детей с целиакией (средний возраст 8,59 ± 0,59 года), 93 — контрольная группа. Определены показатели ремоделирования костной ткани в сыворотке крови (остеокальцин, телопептиды, общая щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, общая кислая фосфатаза, тартрат-резистентная кислая фосфатаза, кальций, фосфор, креатинин) и моче (кальций, фосфор)	Выявлены высокие показатели концентрации продуктов дегградации коллагена (С-концевые телопептиды) у больных с целиакией со сниженной МПК (1.62 ± 0,22 нг/мл) по сравнению с показателями детей контрольной группы (0,88 ± 0,20 нг/мл), ($p < 0,05$). Повышенная концентрация указывает на активность процессов остеорезорбции	Не определялся
Климов Л.Я. и соавт., 2017 [40]	Россия	77 детей с целиакией в возрасте от 2 до 17 лет. Пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 — 22 ребенка в остром периоде болезни; группа 2 — 37 детей на строгой БГД; группа 3 — 18 пациентов, не придерживающихся БГД. Контрольную группу составили 14 здоровых детей		У пациентов в остром периоде целиакии медиана 25(OH)D в сыворотке крови в 2,1 раза ниже, чем у здоровых детей. В группе детей, соблюдающих БГД, уровень кальцидиола в 2,0 раза ниже, а у некомплаентных пациентов содержание 25(OH)D в 2,4 раза ниже, чем в контрольной группе
Volkap B. и соавт., 2018 [41]		72 ребенка с целиакией (средний возраст 11,69 ± 3 года) и 30 — контроль (средний возраст 12,27 ± 2,12 года)	Средний показатель z-score МПК при целиакии был значительно ниже, чем в контрольной группе (−1,23 ± 1,07 против −0,35 ± 1,04, $p = 0,001$). Значения витамина D и K_2 существенно не различались между двумя группами ($p > 0,05$). МПК положительно коррелировала с витамином D ($r = 0,198$, $p = 0,001$) и отрицательно — с ПТГ ($r = -0,397$, $p = 0,002$)	Впервые выявленная целиакия — уровень 25(OH)D 17,88 ± 9,19 нг/мл, дети на БГД — 19,76 ± 10,67 нг/мл, дети с низким комплаенсом к БГД — 19,86 ± 8,8 нг/мл
Силин А.В. и соавт., 2019 [42]	Россия	38 детей с целиакией в возрасте 8–16 лет и 27 — здоровый контроль	Маркер формирования костного матрикса PINP, N-остеокальцин и ионизированный кальций при целиакии выше	Концентрация 25-гидроксикальциферола при целиакии ниже
Sun Y. и соавт., 2024 [43]	Метаанализ	1495 детей с целиакией и 1607 — контроль		Средний уровень 25(OH)D ₃ составил 57,39 нмоль/л у детей с целиакией и 64,08 нмоль/л у здоровых. Средний уровень 25(OH)D ₃ у больных целиакией был на 6,7 нмоль/л ниже, чем в контрольной группе, разница была значимой (BPS = −5,77, 95% ДИ −10,86; −0,69 нмоль/л)

Таблица 2. Окончание
Table 2. Ending

Автор, год	Страна	Исследуемые группы	Состояние МПК и костного метаболизма	Статус витамина D
Sun Y. и соавт., 2024 [43]	Метаанализ	624 пациента с БК и 532 здоровых человека из контрольной группы		Незначимое увеличение уровня витамина D после лечения БГД (BPC = -6,74, 95% ДИ -9,78; -3,70 нмоль/л)
Marino M. и соавт., 2024 [44]		393 ребенка: 131 — контрольная группа, 131 — с целиакией, 109 — с СД1 и 22 — с СД1 и целиакией		Значимо более низкие уровни витамина D были обнаружены у детей с целиакией, СД1 или обоими заболеваниями. Тяжелый дефицит витамина D не выявлен ни у одного ребенка с целиакией, однако обнаружен у 1,5% детей контрольной группы, у 24,4% при СД1 и у 31,8% при сочетании СД1 и целиакии ($p < 0,001$). Уровень витамина D у здоровых детей находился под значительным влиянием сезона года. При целиакии, СД1 и сочетании СД1 и целиакии сезонных различий не наблюдалось. У детей с СД1, СД1 и целиакией 25(OH)D был ниже — 9,9 нг/мл (95% ДИ 5,4; 14,5) и 14,4 нг/мл (95% ДИ 6,2; 22,7) по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$)
У взрослых				
Lewis N.R., Scott B.B., 2005 [45]	Англия	43 пациента с впервые выявленной целиакией	Низкая МПК у 5%, остеопороз у 14%, остеопения у 40%	
Pazianas M. и соавт., 2005 [46]	США	25 женщин с целиакией на БГД и 20 — здоровый контроль	МПК значительно снижена у пациенток с целиакией по сравнению с контролем	Концентрация 25-гидроксикальциферола при целиакии не отличается от контроля
Deressa E. и соавт., 2006 [47]	Норвегия	118 больных с целиакией	МПК достоверно снижена на всех участках у 30%, вторичный гиперпаратиреоз, ПТГ отрицательно коррелировал с МПК	Дефицит витамина D выявлен у 20% пациентов. Не было выявлено связи между статусом витамина D и МПК
Vilppula A. и соавт., 2011 [48]	Финляндия	35 пациентов в возрасте старше 50 лет с целиакией	Низкая МПК у 62%	
Larussa T. и соавт., 2012 [49]	Италия	70 больных с целиакией	Низкая МПК у 74% (среди них: 24% остеопороз; 76% остеопения)	

Примечание. МПК — низкая минеральная плотность костной ткани; БГД — безглютеновая диета; ПТГ — паратиреоидный гормон; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; NTx — сувороточный (S-) коллагеновый N-телопептид I типа; CKTP — C-концевой телопептид коллагена I типа; BPC — взвешенная разность средних; ДИ — доверительный интервал.
Note. BMD (МПК) — lower bone mineral density; GFD (БГД) — gluten-free diet; PTH (ПТГ) — parathyroid hormone; DM1 (СД1) — diabetes mellitus type 1; NT_x — serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen; CTX (СКТП) — c-terminal telopeptide of type-I; WMD (BPC) - weighted mean difference; CI (ДИ) — confidence interval.

ценные оценке МПК, костного метаболизма и статуса витамина D у больных целиакией.

Витамин D при целиакии также влияет на экспрессию белков плотных контактов, которые являются основными соединениями, ответственными за регуляцию проницаемости барьера слизистой оболочки кишечника [50]. Исследования показали, что сывороточные концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3 < 30$ нмоль/л и > 75 нмоль/л в младшем возрасте были связаны с повышенным риском развития целиакии у детей из группы генетического риска [51]. Однако выводы о влиянии приема витамина D на риск реализации целиакии до сих пор противоречивы. A. Verma и соавт. назначали 60 000 ME витамина D в неделю в течение первых 3 мес детям с дефицитом витамина D (< 30 нмоль/л) на фоне целиакии, после чего прием витамина D был прекращен и пациентам рекомендовано дальнейшее соблюдение БГД, через 6 мес наблюдалось значимое повышение уровня витамина D в сыворотке ($23,63 \pm 1,13$ до $33,83 \pm 3,8$ нмоль/л), но ни в одном случае нормальные значения витамина D не были достигнуты [52]. На статус витамина D может повлиять соблюдение БГД, плохое всасывание и снижение потребления холекальциферола [53]. Однако, независимо от уровня витамина D в начале или во время БГД, большинство экспертов рекомендуют контролировать уровень витамина D в сыворотке у всех пациентов, особенно когда дефицит витамина D рекомендуется компенсировать лекарственными препаратами или добавками витамина D [6]. К тому же необходимо принимать во внимание, что, помимо собственно БГД, на эффективность саплементации и метаболизм кальцидиола влияет экспрессия гена *VDR*. В частности, T-аллель *FokI* полиморфизма гена *VDR* ассоциирован с дефицитом $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови у пациентов с целиакией [54]. Наличие аутоиммунной синтропии в виде сочетания целиакии с сахарным диабетом 1-го типа, хроническим аутоиммунным тиреоидитом утяжеляет проявления низкой обеспеченности витамином D [44, 55]. Необходимы дополнительные исследования для оценки влияния строгого соблюдения БГД на содержание витамина D.

ОСОБЕННОСТИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Исключительное значение снижения МПК, нарушение костного метаболизма, низкий уровень кальция в сыворотке крови при целиакии играют значимую роль у детей, особенно до начала соблюдения БГД [26]. Даже строгая БГД в течение 1–2 лет не восстанавливает у детей МПК в полном объеме, хотя в литературе есть данные и об эффективности применения БГД на протяжении первых 12 мес [37]. Неадекватный набор пиковой костной массы и увеличение плотности костной ткани в детстве приводят как к снижению темпов роста, так и к будущей предрасположенности человека к переломам [45]. Относительный риск развития переломов у лиц с целиакией, в том числе диагностированной в детстве, составляет от 0,9 до 7 [46, 47], а для переломов шейки бедра — от 0,66 до 1,9 [48, 49]. В обзоре K. Skoracka и соавт. (2024) показано, что почти 75% больных целиакией имеют остеопению или остеопороз [56]. Однако, несмотря на сильную взаимосвязь между низкими значениями МПК и целиакией, в настоящее время не существует рекомендаций об обязательной денситометрии при этой патологии [50].

Ведущую роль в потере костной массы при целиакии играет местное и системное воспаление, характеризующееся повышением уровня провоспалительных

цитокинов (фактора некроза опухоли альфа ($\text{TNF-}\alpha$), интерлейкина (IL) 1 и IL-6 в слизистой оболочке кишечника и сыворотке крови [51, 52], что связано с их более высокой экспрессией характерными для целиакии интраэпителиальными лимфоцитами с гамма-дельта-T-клеточными рецепторами [53]. Более высокие уровни цитокинов $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , стимулирующих остеокластогенез, и низкие уровни IL-18 и IL-12 могут напрямую влиять на плотность костной ткани при целиакии независимо от уровня витамина D и уровня ПТГ [56, 54].

Цитокины ($\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\alpha$, IL-18 , $\text{TNF-}\beta$), костные морфогенетические белки (BMP), 17β -эстрадиол, глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты, ПТГ, простагландин E_2 или фактор роста фибробластов (FGF) влияют на уровень экспрессии гена остеопротегерина *OPG*, реализующего свои эффекты в основной сигнальной системе метаболизма костной ткани (рецепторный активатор $\text{NF-}\kappa\text{B}$ -лиганда (RANKL) / активатор рецептора $\text{NF-}\kappa\text{B}$ (RANK) / остеопротегерин (OPG) [RANKL/RANK/OPG]) [57]. Предполагается также, что снижение костной массы в периферическом скелете взрослых пациентов с целиакией [58] связано с аллельным вариантом гена *IL1B* [26].

Воспаление слизистой оболочки кишечника от двенадцатиперстной кишки до дистального отдела подвздошной кишки и выраженная атрофия кишечных ворсинок приводят к мальабсорбции витамина D и кальция, коррелирующей с повышением уровня ПТГ [59], а кроме того, к нарушению всасывания железа, магния, V_{12} , цинка и меди [60], также необходимых для правильного метаболизма костей [61]. Типичная форма целиакии сопровождается снижением всасывания кальция в кишечнике за счет его связывания с неабсорбированными жирными кислотами, увеличением потерь кальция с калом и снижением экскреции кальция с мочой [56, 62]. Дефицит цинка сопровождается низким уровнем инсулиноподобных факторов роста, которые ответственны за изменения в метаболизме костей [63, 64]. Ионы магния в костной ткани улучшают растворимость фосфора и гидроксиапатита кальция; магний индуцирует пролиферацию остеобластов, а также необходим для активации витамина D, поскольку большинство ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, требуют магния [65].

Мальабсорбция витамина D не только является важной причиной снижения МПК [31, 38], но и сам дефицит витамина D сопровождается повышенным риском развития целиакии, что подтверждается большей распространенностью заболевания среди людей, живущих в северных географических районах, где воздействие солнечного света или UVB-излучения на кожу достаточно низкое [66]. Кроме того, у детей, рожденных в летние месяцы, которые впервые получают глютен зимой, в период большего риска дефицита витамина D, чаще развивается целиакия, чем у тех, кто родился в холодные месяцы [67].

ИММУНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Витамин D может препятствовать развитию и течению целиакии благодаря своим иммуномодулирующим свойствам. При целиакии пептиды глинадина, оказывая действие на актин и ZO-1, приводят к повышению проницаемости кишечника и поступают в собственную пластинку его слизистой оболочки [68, 69], где дезаминируются тканевой трансклутаминой и связываются с лейкоцитарными антигенами человека (HLA-DQ2 и HLA-DQ8) на антигенпрезентирующих клетках. Там CD4^+ T-клетки

активируются, и возникает воспалительная реакция за счет секреции цитокинов Th1, что приводит к классическим поражениям слизистой оболочки [70–75]. Витамин D может существенно влиять на эти иммунные изменения, снижая стимулирующую способность Т-клеток и возвращая ответ Th1 к более толерантному варианту [50, 76–79].

СИНЕРГИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА D И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

Учитывая роль мальабсорбции кальция и витамина D в патогенезе целиакии, в настоящее время проводятся широкие дискуссии о влиянии их добавок на течение заболевания и состояние костной ткани. Несмотря на многочисленные наблюдения, консенсус в этом вопросе пока не достигнут [49, 80–82]. Однако необходимость мониторинга и назначения витамина D пациентам с целиакией подтверждена несколькими научными обществами и учреждениями разных западных стран, такими как Американская коллегия гастроэнтерологии [83], Британское общество гастроэнтерологии [84], Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания [85], группа итальянских педиатрических научных обществ [86]. В то же время большинство авторов полагают, что введение БГД оказывает положительное влияние на течение целиакии и на МПК при этом заболевании [28, 84–89], хотя и не всем из них удается восстановить МПК, адекватную здоровым людям.

Последние публикации свидетельствуют о важной роли микробиоты кишечника в костно-минеральном обмене и развитии остеопороза [90–92]. Предполагается, что реализация этого влияния также происходит через иммунную систему [93]. Связь между аутоиммунными заболеваниями, в том числе целиакией, микробиотой кишечника и МПК частично подтверждается активностью Т-лимфоцитов-хелперов (Th17) и Treg [94]. Доказано также, что витамин D играет амбивалентную роль в связи между микробиомом кишечника и метаболизмом костей [95, 96]: он регулирует микробиом и иммуновоспалительную ось (Treg), но в то же время измененный микробиом при целиакии приводит к снижению всасывания витамина D. Считается, что микробиом кишечника играет решающую роль в нормализации МПК после начала БГД [95], поэтому микробиота кишечника представляется возможной будущей мишенью лечения остеопороза [95, 96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление МПК при целиакии невозможно без адекватного нутритивного обеспечения, которое может быть проблемой на фоне элиминационной БГД. Источником остеогенных минералов, как правило, являются молочные продукты, употребление которых бывает

снижено при целиакии за счет вторичной лактазной недостаточности, поскольку установлена связь между низкой МПК и высоким риском переломов у детей с целиакией при ограничении в рационе или отказе от молочных продуктов. В этом контексте помочь пациенту с выявленной непереносимостью глютена не должно ограничиваться простым назначением БГД. Такие дети нуждаются в тщательном обследовании, выявлении дефицитных состояний и разработке лечебной стратегии в каждом конкретном случае.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — идеологическое руководство, методический контроль.

В.П. Новикова — идеологическое руководство, методический контроль.

Е.И. Кондратьева — концепция и редактирование статьи.

Е.В. Лошкова — сбор материала, черновое написание.

Г.Н. Янкина — предварительное редактирование статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — ideological guidance, methodological control.

Valeriya P. Novikova — ideological guidance, methodological control.

Elena I. Kondratieva — concept, manuscript editing.

Elena V. Loshkova — data collection, manuscript draft writing.

Galina N. Yankina — manuscript pre-editing.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

В.П. Новикова

<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Е.В. Лошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Г.Н. Янкина

<https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vernia F, Valvano M, Longo S, et al. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients*. 2022;14(2):269. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14020269>
2. Шуматова Т.А., Коваленко Д.В., Приходченко Н.Г. Витамин D и заболевания кишечника // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2023. — № 8. — С. 24–28. [Shumatova TA, Kovalenko DV, Prikhodchenko NG. Vitamin D and intestinal diseases. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2023;(8):24–28. (In Russ).]
3. Габрусская Т.В., Костик М.М., Насыхова Ю.А. и др. Влияние TAQI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспали-

- тельными заболеваниями кишечника // *Педиатр*. — 2017. — Т. 8. — № 3. — С. 111–119. — doi: <https://doi.org/10.17816/PED83111-115> [Gabrusskaia TV, Kostik MM, Nasyhova YuA, et al. Role of TAQI-Genetic Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene in Bone Metabolism in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):111–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/PED83111-115>]
4. Tazzyman S, Richards N, Trueman AR, et al. Vitamin D associates with improved quality of life in participants with irritable bowel syndrome: outcomes from a pilot trial. *BMJ Open Gastroenterol*. 2015;2(1):e000052. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2015-000052>

5. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):362. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010362>
6. Infantino C, Francavilla R, Vella A, et al. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022;14(23):5154. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235154>
7. Zhu W, Yan J, Zhi C, et al. 1,25(OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model. *Gut Pathog*. 2019;11:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0291-z>
8. Kühne H, Hause G, Grundmann SM, et al. Vitamin D receptor knockout mice exhibit elongated intestinal microvilli and increased ezrin expression. *Nutr Res*. 2016;36(2):184–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.10.005>
9. Schäffler H, Herlemann DP, Klinitzke P, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *J Dig Dis*. 2018;19(4):225–234. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12591>
10. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1258(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x>
11. Weber G, Heilborn JD, Jimenez CIC, et al. Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):1080–1082. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x>
12. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(16):9541–9546. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.95.16.9541>
13. Gallo RL, Kim KJ, Bernfield M, et al. Identification of CRAMP, a cathelin-related antimicrobial peptide expressed in the embryonic and adult mouse. *J Biol Chem*. 1997;272(20):13088–13093. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.20.13088>
14. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014;5:151. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
15. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):564–572. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013040355>
16. Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr Osteoporos Rep*. 2022;20(3):186–193. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00732-z>
17. Massironi S, Cavalcoti F, Zilli A, et al. Relevance of vitamin D deficiency in patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):172. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0901-0>
18. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
19. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):838–843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.03.019>
20. Andersen DH. Celiac syndrome: The relationship of celiac disease, starch intolerance, and steatorrhea. *J Pediatr*. 1947;30(5):564–582. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(47\)80050-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(47)80050-2)
21. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019;7:56. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00056>
22. Salvensen HA, Bøe J. Osteomalacia in sprue. *Acta Med Scand*. 1953;146(4):290–299. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1953.tb10243.x>
23. Melvin KEW, Hepner GW, Bordier P, et al. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. *Q J Med*. 1970;39(153):83–113.
24. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, et al. Risk of fractures in coeliac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):183–189. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01682.x>
25. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19(12):1705–1716. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0624-0>
26. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: Etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*. 2014;30(1):16–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.027>
27. Walters JRF, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut*. 1995;37(2):220–224. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.37.2.220>
28. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone*. 1996;18(6):525–530. doi: [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(96\)00071-3](https://doi.org/10.1016/8756-3282(96)00071-3)
29. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with coeliac disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(12):2130–2134.
30. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescent with celiac disease on a gluten free diet in São Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):571–576. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200311000-00013>
31. Kavak U, Yuce A, Kocak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):434–436. doi: <https://doi.org/10.1097/00005176-200310000-00007>
32. Barera G, Beccio S, Proverbio MC, Mora S. Longitudinal changes in bone metabolism and bone mineral content in children with celiac disease during consumption of a gluten-free diet. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):148–154. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.1.148>
33. Tau C, Mautalen C, De Rosa S, et al. Bone mineral density in children with celiac disease: effect of a gluten-free diet. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(3):358–363. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602323>
34. Хаустова Г.Г., Банина Т.В., Мухина Ю.Г., Щеплягина Л.С. Дефицит кальция и витамина Д при хронических заболеваниях желудка и тонкой кишки // *Доктор.Ру*. — 2008. — № 1. — С. 14–18. [Khaustova GG, Banina TV, Mukhina YuG, Shcheplyagina LS. Defitsit kal'tsiya i vitamina D pri khronicheskikh zabolevaniyakh zheludka i tonkoi kishki. *Doctor.Ru*. 2008;(1): 14–18. (In Russ).]
35. Motta MEFA, De Faria MEN, Da Silva GAP. Prevalence of low bone mineral density in children and adolescents with celiac disease under treatment. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(5):278–282. doi: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802009000500006>
36. Blazina S, Bratanic N, Campa AS, et al. Bone mineral density and importance of strict gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Bone*. 2010;47(3):598–603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.06.008>
37. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):680–684. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31823f5fc5>
38. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н. Целиакия у детей. Спорные вопросы диагностики и лечения // *Вопросы детской диетологии*. — 2010. — Т. 8. — № 2. — С. 37–42. [Kondrat'eva EI, Yankina GN. Celiac disease in children. Controversial issues of diagnosis and treatment. *Pediatric Nutrition*. 2010;8(2):37–42. (In Russ).]
39. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И. Алгоритм реабилитации больных с целиакией // *Вопросы детской диетологии*. — 2012. — Т. 10. — № 2. — С. 15–19. [Yankina GN, Kondrat'eva EI. Algorithm of rehabilitation of patients with celiac disease. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(2):15–19. (In Russ).]
40. Климов Л.Я., Захарова И.Н., Абрамская Л.М. и др. Витамин D и хронические заболевания кишечника: роль в патогенезе и место в терапии // *Практическая медицина*. — 2017. — № 5. — С. 59–64. [Klimov LYa, Zakharova IN, Abramskaya LM, et al. Vitamin D and chronic intestinal diseases: role in pathogenesis and place in therapy. *Practical Medicine*. 2017;(5):59–64. (In Russ).]
41. Volkan B, Fettah A, İşlek A, et al. Bone mineral density and vitamin K status in children with celiac disease: Is there a relation? *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):215–220. doi: <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17451>

42. Силин А.В., Сатыго Е.А., Мельникова И.Ю. Состояние костного метаболизма и его влияние на развитие кариеса полости рта у детей, страдающих целиакией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2019. — № 1. — С. 103–105. — doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-103-105> [Silin AV, Satygo EA, Melnikova IYu. Bone metabolism condition impact on the development of oral cavity caries in children with celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(1): 103–105. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-161-1-103-105>]
43. Sun Y, Zhou Q, Tian D, et al. Relationship between vitamin D levels and pediatric celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):185. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04688-0>
44. Marino M, Galeazzi T, Gesuita R, et al. Differences in Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels at Diagnosis of Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2024;16(5):743. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16050743>
45. Lewis NR, Scott BB. Should patients with celiac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(10):1065–1070. doi: <https://doi.org/10.1097/00042737-200510000-00009>
46. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2006;16(1):56–63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1641-2>
47. Deressa E, Wammer AC, Falch JA, Jahnson J. Bone metabolism in patients with newly diagnosed celiac disease. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2006;126(9):1201–1204.
48. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:136–143. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-136>
49. Larussa T, Suraci E, Nazionale I, et al. No evidence of circulating autoantibodies against osteoprotegerin in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1622–1627. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i14.1622>
50. Dong S, Singh TP, Wei X, et al. Protective effect of 1,25-Dihydroxy vitamin D3 on pepsin-trypsin-resistant Gliadin-Induced tight Junction injuries. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):92–104. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4738-0>
51. Andrén Aronsson C, Liu X, Norris JM, et al. 25(OH)D levels in infancy is Associated with Celiac Disease Autoimmunity in At-Risk children: a case-control study. *Front Nutr*. 2021;8:720041. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.720041>
52. Verma A, Lata K, Khanna A, et al. Study of effect of gluten-free diet on vitamin D levels and bone mineral density in celiac disease patients. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(2):603–607. doi: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1190_21
53. O'Malley T, Heuberger R. Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. *J Spec Pediatr Nurs*. 2011;16(2):140–150. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2011.00280.x>
54. Shree T, Banerjee P, Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of Fok1 (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease. *Front Nutr*. 2022;9:996450. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.996450>
55. Gorini F, Tonacci A. Vitamin D: An Essential Nutrient in the Dual Relationship between Autoimmune Thyroid Diseases and Celiac Disease-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2024;16(11):1762. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16111762>
56. Skoracka K, Hryhorowicz S, Tovoli F, et al. Genetic, Immunological, Dietary, Gut Microbiota, and Environmental Determinants of Osteoporosis in the Course of Celiac Disease: Which Factor Plays the First Violin in This Orchestra? *Calcif Tissue Int*. 2024;114(2): 98–109. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01155-3>
57. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2004;34(6):226–242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpps.2004.03.001>
58. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: a nationwide follow-up study of 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwf007>
59. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DAF. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2001;77(903):33–36. doi: <https://doi.org/10.1136/pmj.77.903.33>
60. Thomason K, West J, Logan RF, et al. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut*. 2003;52(4):518–522. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.52.4.518>
61. West J, Logan RF, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol*. 2003;125(2):429–436. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00891-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00891-6)
62. Bommui VJL, Mirza L. Osteoporosis can be the sole presentation in celiac disease. *Cureus*. 2021;13(12):e20602. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.20602>
63. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients*. 2013;5(11): 4786–4799. doi: <https://doi.org/10.3390/nu5114786>
64. Mosca C, Thorsteinsdottir F, Abrahamsen B, et al. Newly diagnosed celiac disease and bone health in young adults: a systematic literature review. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(6):641–648. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00938-w>
65. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):413–418. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00413.x>
66. Taranta A, Fortunati D, Longo M, et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1112–1121. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.040319>
67. Epsley S, Tadros S, Farid A, et al. The effect of inflammation on bone. *Front Physiol*. 2021;11:511799. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.511799>
68. Moreno ML, Crusius JBA, Čerňavský A, et al. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogenetics*. 2005;57(8):618–620. doi: <https://doi.org/10.1007/s00251-005-0033-x>
69. Fernández A, González L, de la Fuente J. Coeliac disease: clinical features in adult populations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(8):466–471. doi: <https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000800002>
70. Alkalay MJ. Nutrition in patients with lactose malabsorption, celiac disease, and related disorders. *Nutrients*. 2021;14(1):2. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14010002>
71. Micic D, Rao VL, Semrad CE. Celiac disease and its role in the development of metabolic bone disease. *J Clin Densitom*. 2020;23(2): 190–199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.06.005>
72. Harrison JE, Hitchman AJW, Finlay JM, McNeill KG. Calcium kinetic studies in patients with malabsorption syndrome. *Gastroenterology*. 1969;56(4):751–757. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(69\)80037-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(69)80037-5)
73. Jameson S. Coeliac disease, insulin-like growth factor, bone mineral density, and zinc. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(8):894–896.
74. Cardo A, Churrua I, Lasa A, et al. Nutritional imbalances in adult celiac patients following a gluten-free diet. *Nutrients*. 2021;13(8):2877. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082877>
75. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(7):1986. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071986>
76. Unalp-Arida A, Ruhl CE, Choung RS, et al. Lower Prevalence of Celiac Disease and Gluten-Related Disorders in Persons Living in Southern vs Northern Latitudes of the United States. *Gastroenterol*. 2017;152(8):1922–1932.e2. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.012>
77. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):36–39. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.57.1.36>
78. Sander GR, Cummins AG, Henshall T, Powell BC. Rapid disruption of intestinal barrier function by gliadin involves altered expression of apical junctional proteins. *FEBS Lett*. 2005;579(21): 4851–4855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.07.066>

79. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):219–231. doi: <https://doi.org/10.3109/08830185.2011.602443>
80. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36(1):17–24. doi: [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(03\)00239-5](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(03)00239-5)
81. Lu C, Zhou W, He X, et al. Vitamin D status and vitamin D receptor genotypes in celiac disease: A meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(12):2098–2106. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1772716>
82. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Saturni L. Celiac disease, inflammation and oxidative damage: A nutrigenetic approach. *Nutrients*. 2012;4(4):243–257. doi: <https://doi.org/10.3390/nu4040243>
83. Rubio-Tapias A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656–676; quiz 677. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>
84. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–1228. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306578>
85. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(1):156–165. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001216>
86. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):51. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
87. Kotze LMS, Skare T, Vinholi A, et al. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(2):84–88. doi: <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3953/2015>
88. Pantaleoni S, Luchino M, Adriani A, et al. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet. *Sci World J*. 2014;2014:173082. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/173082>
89. Corazza GR, Di Sario A, Cecchetti L, et al. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1995;109(1):122–128. doi: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90276-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90276-7)
90. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol*. 2010;24(2):103–107. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/285036>
91. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Ström M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. *Gut*. 1996;38(3):322–327. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.38.3.322>
92. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность // *Вопросы диетологии*. — 2024. — Т. 14. — № 1. — С. 54–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease and vitamin-mineral deficiencies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2024;14(1):54–60. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60>]
93. Хавкин А.И., Новикова В.П., Вашура А.Ю., Ковтун Т.А. Ось микробиота-кость: современные представления о механизмах взаимодействия // *Вопросы практической педиатрии*. — 2022. — Т. 17. — № 5. — С. 66–74. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74> [Khavkin AI, Novikova VP, Vashura AY, Kovtun TA. Gut-bone axis: current concepts of interactions. *Voprosy prakticheskoi pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(5):66–74. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-5-66-74>]
94. Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ*. 2017;5:e3450. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3450>
95. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шاپовалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // *Архив педиатрии и детской хирургии*. — 2024. — Т. 2. — № 1. — С. 121–132. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132> [Khavkin AI, Yablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(1):121–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132>]
96. Al-Toma A, Herman A, Lems WF, Mulder CJJ. The Dietary and Non-Dietary Management of Osteoporosis in Adult-Onset Celiac Disease: Current Status and Practical Guidance. *Nutrients*. 2022;14(21):4554. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14214554>

Статья поступила: 07.06.2024, принята к печати: 20.08.2024

The article was submitted 07.06.2024, accepted for publication 20.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [address: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор [Valeriya P. Novikova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** novikova-vp@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1875-8137

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор [Elena I. Kondratyeva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elenafpk@mail.ru; **e-Library SPIN:** 9535-9331

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Loshkova, MD, PhD]; **e-mail:** loshkova@rambler.ru; **e-Library SPIN:** 9242-5976

Янкина Галина Николаевна, д.м.н. [Galina N. Yankina, MD, PhD]; **e-mail:** gal.happy@mail.ru; **e-Library SPIN:** 1332-1262

FDA одобрило первый назальный спрей с адреналином для устранения анафилаксии

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило препарат Neffy (назальный спрей с адреналином, ARS Pharmaceuticals) для экстренного лечения аллергических реакций (тип I), включая те, которые представляют угрозу для жизни (анафилаксия), у взрослых и детей весом не менее 30 кг. Это первый препарат с адреналином для устранения таких реакций, который не вводится путем инъекции.

Анафилаксия — это тяжелая, опасная для жизни аллергическая реакция, которая требует неотложной медицинской помощи. К распространенным аллергенам, которые могут вызвать анафилаксию, относятся определенные продукты питания, лекарства и укусы насекомых. Симптомы обычно проявляются в течение нескольких минут после воздействия и включают в себя, помимо прочего, крапивницу, отек, зуд, рвоту, затрудненное дыхание, падение давления и потерю сознания. Адреналин — единственное спасающее жизнь лечение анафилаксии.

Одобрение Neffy основано на четырех исследованиях с участием 175 здоровых взрослых людей без анафилаксии, в которых измерялась концентрация адреналина в крови после введения. Результаты этих исследований показали сопоставимые концентрации адреналина в крови между назальным спреем и одобренными инъекционными продуктами. Препарат также продемонстрировал аналогичное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. Наиболее распространенные побочные эффекты включали в себя раздражение горла, покалывание в носу (интраназальная парестезия), головную боль, чувство нервозности, ощущение покалывания (парестезия), усталость, тремор.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/08/fda-odobrilo-pervyj-nazalnoj-sprej-s-adrenalinom-dlya-ustraneniya-anafilaksii/?amp=1>

«Круга добра» одобрил новый препарат для детей с мышечной дистрофией Дюшенна

Экспертный совет фонда «Круг добра» одобрил первые 8 заявок на обеспечение детей новейшим препаратом для терапии мышечной дистрофии Дюшенна. «Элевидис» — первый препарат однократного введения для генозаместительной терапии мышечной дистрофии Дюшенна. С помощью вирусного вектора он вносит в клетки укороченную, но функциональную копию гена, кодирующего выработку белка дистрофина. Фонд ожидает, что в 2024 г. может получить заявки на обеспечение препаратом «Элевидис» нескольких десятков детей с мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте 4–5 лет, заявки продолжают поступать.

С 2021 г. «Круг добра» обеспечил терапией более 400 детей с миодистрофией Дюшенна. Закупаемые

фондом препараты аталурен, этеплирсен, вилтоларсен и голодирсен подходят части пациентов с миодистрофией Дюшенна и эффективны при конкретных изменениях в гене *DMD*. Препараты должны приниматься регулярно. «С включением еще одного препарата в перечень фонд расширяет возможности российских врачей по лечению этого заболевания, терапия становится доступна еще большему количеству детей, которым не подходят другие патогенетические препараты», — говорится в сообщении.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/06/ekspertnyj-sovet-kruga-dobra-odobril-lp-elevidis-dlya-detej-s-myshechnoj-distrofiej-dyushenna/?amp=1>

Новый препарат в лечении туберкулеза

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейская комиссия (ЕК) одобрили препарат Sirturo (бедаквилин) для лечения туберкулеза легких у взрослых и детей от 5 лет, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивой к рифампицину и изониазиду. Лекарство можно использовать как взрослым, так и детям не младше 5 лет и весом не менее 15 кг. Препарат ингибирует фермент АТФ-синтазу *Mycobacterium tuberculosis*, нарушая синтез основного источника энергии бактериальных клеток, что приводит к их гибели. Полное

одобрение препарат получил после результатов фазы III исследования STREAM Stage 2. Согласно выводам ученых, курс пероральной терапии бедаквилином оказался эффективнее, чем схемы лечения инъекционными препаратами.

Впервые лекарство получило ускоренное одобрение ЕК в 2014 г. FDA выдало его немного раньше — в 2012-м. Однако это было условное разрешение на применение препарата. Теперь, как сообщает компания Johnson&Johnson, «с этикетки снимаются все сообщения об ограничении, которые были включены при ускорен-

ном одобрении». Компания в течение последних 10 лет проводила заключительные исследования его лекарственной резистентности.

Бедаквилин стал первым новым препаратом для лечения туберкулеза за последние 40 лет и теперь является

ключевым компонентом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Источник: <https://spid.center/ru/posts/9735>

FDA одобрило новый препарат для лечения атопического дерматита

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило крем Zoryve (рофлумиласт, 0,15%) для лечения атопического дерматита (АтД) легкой и средней степени тяжести у пациентов в возрасте от 6 лет. Препарат — ингибитор фосфодиэстеразы 4, который в июле 2022 г. был одобрен в более высокой концентрации в качестве средства для лечения бляшечного псориаза у пациентов в возрасте 12 лет и старше, а в октябре 2023 г. — у детей в возрасте 6–11 лет с псориазом.

Одобрение препарата основано на положительных результатах исследований, в частности исследования INTEGUMENT-PED. В нем приняли участие 652 ребенка в возрасте от 2 до 5 лет с легким и умеренным течением АтД с оценкой активности заболевания по шкале IGA 2–3 балла и поражением не менее 3% поверхности тела. Индекс EASI участников составил не менее 5 баллов. Средний возраст детей составил 3,3 года. Более половины пациентов ранее получали терапию местными стероидами, 17% — местными ингибиторами кальциневрина, а 10% — крисаборолом. Участники получали крем с 0,05% рофлумиластом или плацебо.

Клинической эффективности спустя четыре недели достигли 25,4% детей в группе рофлумиласта

и 10,7% участников из группы плацебо. Значимую разницу между группами отметили к концу первой недели лечения (9,4% в сравнении с 0,9%). Также значимую разницу выявили на второй неделе терапии (21,2% в сравнении с 6,8%). Частота оценки по шкале активности заболевания IGA 0/1 балл составила спустя четыре недели 35,4% в группе рофлумиласта и 14,6% на фоне плацебо. Улучшение по шкале площади и тяжести экземы EASI на 75% и более достигли 39,5% участников, получавших местный крем с 0,05% рофлумиластом и 20,6% детей из группы плацебо.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями были головная боль (2,9%), тошнота (1,9%), боль в месте нанесения (1,5%), диарея (1,5%) и рвота (1,5%).

Известно, что топические стероиды были «золотым стандартом» лечения атопического дерматита на протяжении последних 50 лет. Однако препарат рофлумиласт предлагает пациентам новый вариант лечения без рисков, связанных с их применением.

Источник: <https://www.medscape.com/viewarticle/roflumilast-cream-approved-eczema-patients-2024a1000cpx>