



Вестник

аллерголога-иммунолога

№ 09 (11) декабрь 2022

Для врачей



Улучшение качества жизни пациентов – совместная работа дерматовенерологов и аллергологов-иммунологов



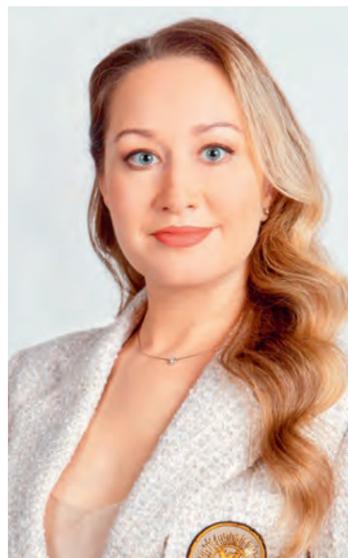
Интервью | стр. 2

Об онкодерматологических проблемах, связанных с кожными реакциями на противоопухолевые препараты, рассказала Евгения Афанасьевна Шатохина, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, старший научный сотрудник МНОЦ «Университетская клиника» МГУ им. М.В. Ломоносова



Интервью | стр. 6

О возможных нежелательных реакциях на «уколы красоты», о механизмах их развития, связи с инфекциями, в частности с COVID-19, и способах терапии рассказала Евгения Владимировна Иконникова, кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, косметолог, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель DEKA Laser Russia



Зарубежный опыт | стр. 8

Дайджест зарубежных статей об аллергодерматозах

**ВТОРАЯ ПРЕМИЯ
ИМЕНИ АНДРЕЯ
ДМИТРИЕВИЧА
АДО**



Реабилитация онкологических пациентов: совместная работа дерматологов, онкологов, гематологов, аллергологов-иммунологов

Об онкодерматологических проблемах, связанных с кожными реакциями на противоопухолевые препараты, рассказывает Евгения Афанасьевна Шатохина, доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, старший научный сотрудник Медицинского научно-образовательного центра «Университетская клиника» Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, дерматовенеролог высшей квалификационной категории.

С чем связана проблема реабилитации онкологических пациентов

Приблизительно у 19 млн человек во всем мире были диагностированы злокачественные новообразования в 2021 году, за этот же год зарегистрировано около 10 млн случаев смерти онкологических больных по данным Всемирной организации здравоохранения. Уровень смертности от рака постепенно увеличивался в течение XX века и достиг своего пика в 1991 году, далее начал снижаться. Такая обнадеживающая динамика была достигнута благодаря улучшению диагностики, способствующей раннему выявлению злокачественных новообразований, и усовершенствованию методов лечения.

Успехи в повышении выживаемости онкологических больных могут означать, что в ближайшие годы существенно увеличится количество пациентов в стадии достигнутой ремиссии или испытывающих последствия противоопухолевого лечения. Проблемы таких пациентов решает служба онкологической реабилитации, выделенная во многих странах в отдельное междисциплинарное медицинское направление в составе системы онкологической службы государственного здравоохранения.

Признано, что реабилитация онкологических больных должна иметь комплексный характер, включая использование различных методов лечения. Реабилитационные мероприятия должны начинаться на диагностическом этапе, продолжаться в условиях стационара и после выписки пациента. В настоящее время определены и разрабатываются разнообразные направления реабилитации онкологических пациентов.

К сожалению, на практике мы наблюдаем «зависимость» врачей всех специальностей от онкологического диагноза, и, как следствие, пациент не получает своевременного и адекватного сопроводительного лечения. Этот вопрос недостаточно освещен в специализированной российской литературе, онкологические издания в основном обсуждают вопросы, относящиеся к специальности. Однако нельзя отрицать увеличивающийся интерес к междисциплинарным онкодерматологическим проблемам на фоне увеличивающейся частоты возникновения специфических кожных реакций на современные противоопухолевые препараты.

Таргетные препараты в лечении опухолей

Появление новых высокоэффективных препаратов таргетной терапии радикально изменило возможности противоопухолевого лечения, позволило контролировать многие онкологические заболевания, которые ранее трудно поддавались лечению. Таргетные лекарственные средства в настоящее время широко используются для лечения онкологической патологии, от хронического миелоидного лейкоза до почечноклеточного рака. Появляются как новые препараты, так и расширяются показания уже используемых таргетных препаратов, увеличивая возможности противоопухолевой терапии.

Первоначально считалось, что «целевые» лекарственные средства обладают уникальными механизмами воздействия на раковые клетки и вызывают меньше побочных эффектов, чем традиционная цитотоксическая химиотерапия. Однако клиницисты и исследователи наблюдают возникновение ряда специфических



Шатохина
Евгения Афанасьевна

побочных эффектов таргетных препаратов, некоторые из которых имеют высокую частоту встречаемости. Эти нежелательные явления значительно ухудшают общее состояние пациентов, снижают их качество жизни и увеличивают финансовые затраты на лечение.

Таргетные препараты имеют принципиально другой механизм действия, а именно – оказывают не общий цитотоксический эффект на организм, а воздействуют избирательно, блокируя вовлеченные в онкогенез сигнальные молекулы, ферменты протеинкиназы. Нежелательные явления при таком воздействии имеют совершенно другие проявления, поэтому методы поддерживающего лечения, используемые при токсических реакциях в ответ на традиционную химиотерапию, не дают ожидаемого эффекта, что ведет к изменению режима противоопухолевой терапии или ее отмене, в конечном итоге сказываясь на результатах терапии и выживаемости пациентов.

Дерматологические нежелательные явления, связанные с таргетной противоопухолевой терапией

С таргетными препаратами связан целый ряд дерматологических нежелательных явлений. Наиболее высокая частота кожных реакций наблюдается при лечении ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста, используемыми для лечения колоректального рака

(цетуксимаб и панитумумаб), рака легких (гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб), поджелудочной железы (эрлотиниб), молочной железы (лапатиниб), опухолей головы и шеи (цетуксимаб). Важно отметить, что доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дерматологических побочных эффектов ингибиторов EGFR и их терапевтическим эффектом, а кожные реакции служат своеобразным маркером эффективности.

Мультикиназные ингибиторы (МКИ) ангиогенеза представляют собой группу таргетных противоопухолевых препаратов, одобренных для лечения ряда солидных опухолей. Препараты этой группы, такие как аксинитиб, сунитиниб, сорафениб, леватиниб, регорафениб, имеют несколько «мишеней» для блокады молекулярных путей, специфичных для пролиферации злокачественных клеток и в основном направленных на VEGFR и PDGFR. Их использование снизило частоту многих нежелательных явлений, вызванных цитотоксической химиотерапией. Тем не менее МКИ приносят свой набор специфических дерматологических нежелательных явлений, возникающих с высокой частотой, значительно влияющих на качество жизни пациентов и возможность продолжать противоопухолевую терапию. Как и при использовании ингибиторов EGFR, доказана связь выраженности дерматологических нежелательных явлений и эффективности мультикиназных ингибиторов, что отражается на выживаемости пациентов.

Появление ингибиторов тирозинкиназы Vcr-Abl, блокирующих активность аномального Vcr-Abl-онкобелка, которому отводится ведущая роль в развитии и прогрессии хроническо-

го миелолейкоза (ХМЛ), кардинально изменило вероятность прогрессии заболевания, его прогноз и позволило увеличить выживаемость больных ХМЛ до общепопуляционной. В настоящее время в гематологической практике используются ингибиторы тирозинкиназы Vcr-Abl нескольких поколений, терапия препаратами проводится в непрерывном ежедневном режиме в течение всей жизни пациента. Лечение ингибиторами тирозинкиназы Vcr-Abl сопровождается токсическими реакциями со стороны различных систем, в том числе кожной токсичностью, которая встречается, по данным разных исследований, у 7–89% пациентов и проявляется различной степенью тяжести. Учитывая социальную значимость состояния кожного покрова, влияние на внешний вид, коммуникации в обществе, дерматологические нежелательные явления могут существенно снижать качество жизни пациента, приверженность терапии, вести к снижению дозы и даже отказу от использования препарата. Кроме того, кожные нежелательные явления могут приводить к значительному физическому и эмоциональному дискомфорту у пациентов.

Иммунная терапия опухолей и кожная токсичность

Ингибиторы контрольных точек рецептора программированной смерти и лиганда рецептора программированной смерти PD-1/PD-L1 (иммунотерапевтические препараты) – новый класс высокоэффективных лекарственных средств, механизм действия которых принципиально отличается от всех других противоопухолевых препаратов. Блокаторы PD-1/PD-L1 повышают активность Т-клеточного звена иммунитета, что приводит к регрессу неопластических процессов. На сегодняшний день препараты данного класса используются в лечении меланомы, мелкоклеточного рака легкого, почечноклеточного рака, тройного негативного рака молочной железы и других злокачественных новообразований. В 2017 году в отношении ингибитора PD-1 пембролизумаба появилось понятие tumor agnostic therapy – «терапия, независимая от типа опухоли». Впервые лекарственный препарат был одобрен для применения по факту наличия определенной мишени – микросателлитной нестабильности, независимо от гистологического типа опухоли, что значительно расширило показания к его назначению. Таким образом, число онкологических пациентов, получающих иммунотерапию, будет неуклонно расти, а изучение побочных эффектов данных препаратов и разработка эффективных методов сопроводительного лечения при их развитии приобретают особую значимость.

Контрольные точки иммунитета относятся к сигнальным путям иммунной системы, участвующим в регуляции активности иммунных реакций. Взаимодействие рецептора программируемой смерти PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибирует пролиферацию и активирует апоптоз Т-лимфоцитов, вследствие чего снижается выраженность иммунного ответа. Повышенная экспрессия лигандов рецептора PD-1 является известным механизмом «защиты» опухолевых клеток от воздействия иммунной системы. Ингибиторы контрольных точек иммунитета блокируют взаимодействие между рецептором PD-1 и его лигандами, что приводит к усилению противоопухолевого иммунитета (таблица).

Воздействие ингибиторов контрольных точек на иммунные процессы в организме не является специфичным, что приводит к снижению физиологической толерантности организма

ПРЕПАРАТЫ-ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА PD-1, PD-L1

	Пембролизумаб	Ниволумаб	Атезолизумаб	Авелумаб
Механизм действия	Человеческое моноклональное антитело, блокирует связывание рецептора PD-1 с его лигандами – PD-L1, PD-L2	Гуманизированное моноклональное антитело, блокирует связывание рецептора PD-1 с его лигандами – PD-L1, PD-L2	Гуманизированное моноклональное антитело, связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B1.7	Человеческое моноклональное антитело, связывается с PD-L1 и блокирует его взаимодействие с рецепторами PD-1 и B1.7
Показания	<ul style="list-style-type: none"> • Меланома • Немелкоклеточный рак легкого • Мелкоклеточный рак легкого • Рак головы и шеи • Классическая лимфома Ходжкина • Уротелиальный рак • Рак желудка • Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности • Гепатоцеллюлярный рак • Рак шейки матки • Почечноклеточный рак • Рак эндометрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Меланома • Немелкоклеточный рак легкого • Почечноклеточный рак • Классическая лимфома Ходжкина • Плоскоклеточный рак головы и шеи • Уротелиальный рак • Гепатоцеллюлярный рак • Колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности 	<ul style="list-style-type: none"> • Уротелиальный рак • Немелкоклеточный рак легкого • Мелкоклеточный рак легкого • Тройной негативный рак молочной железы • Гепатоцеллюлярная карцинома • Меланома 	<ul style="list-style-type: none"> • Метастатическая карцинома Меркеля (монотерапия у взрослых ранее леченных пациентов) • Местнораспространенная/метастатическая уротелиальная карцинома • Почечноклеточный рак (в комбинации с акситинибом)

к собственным клеткам и аутоиммунному поражению нормальных тканей различных органов и систем с развитием иммуноопосредованных нежелательных явлений (иНЯ). Под иНЯ понимается «побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы с аутоиммунным поражением нормальных тканей различных органов и систем и не являющийся основной целью иммунотерапии». Данные побочные эффекты могут затрагивать любые органы и системы, в связи с чем при проведении современной иммуноонкологической терапии пациенты нуждаются в постоянном и всестороннем наблюдении для адекватного контроля иНЯ. По данным различных исследований риск развития кожной токсичности при использовании блокаторов PD-1/PD-L1 составляет от 30 до 40% и выше. Чаще кожные реакции развиваются у пациентов с ранее существовавшими аутоиммунными заболеваниями. Отмечается, что дерматологические иммунозависимые нежелательные явления (диНЯ) являются одними из наиболее частых иНЯ, что подчеркивает необходимость активного междисциплинарного взаимодействия, целью которого являются своевременная диагностика диНЯ и назначение адекватного сопроводительного лечения.

Подходы к грамотной сопроводительной терапии онкологических пациентов

В связи с этим лечение дерматологических нежелательных явлений и контроль над кожными

реакциями приобретают особое значение. Понимание патогенеза развития побочных эффектов таргетных противоопухолевых препаратов, своевременное выявление и адекватное ведение пациентов с нежелательными явлениями обеспечат соблюдение режима лечения и улучшат качество жизни онкологических больных. Необходимы исследования для решения дерматологических проблем при лечении онкологических препаратов.

Поддерживающая помощь больным, получающим таргетную противоопухолевую терапию, является достаточно новой проблемой, которая усугубляется увеличением количества таргетных препаратов.

В настоящее время не существует стандартов управления кожными реакциями, индуцированными ингибиторами EGFR. Тем не менее некоторые рекомендации, полученные в результате междисциплинарных исследований в области онкологии и дерматологии, были опубликованы. Использование рекомендуемого сопроводительного лечения часто не дает ожидаемого результата, и приходится менять режим противоопухолевого лечения, в связи с этим исследования в данном направлении и поиск оптимальных схем восстановительного лечения продолжаются.

Высокая частота возникновения ладонно-подошвенной кожной реакции (ЛПКР) – от 30 до 76% – при использовании мультикиназных таргетных препаратов (МКИ) затрудняет их клиническое применение, локализация на кистях рук и стопах значительно ухудшает качество жизни пациентов до ограничения самообслуживания. Есть рекомендации по коррекции ЛПКР на начальных стадиях ее развития, при неэффективности лечения тактика управления

этой кожной реакцией, к сожалению, сводится к коррекции дозы мультикиназных ингибиторов ангиогенеза, их временной отмене и, если реакция возобновляется при повторном назначении препарата, отказа от лечения лекарственным средством. ЛПКР настолько часто осложняет использование МКИ, что алгоритм редукции дозы и отмены терапии при тяжелой ЛПКР прописан в некоторых инструкциях по применению противоопухолевых препаратов группы МКИ. Но выполнение рекомендаций, прописанных в инструкции, без активного взаимодействия с дерматологом, к сожалению, достаточно часто ведет к раннему снижению дозы и необоснованному отказу от терапии высокоэффективным противоопухолевым препаратом.

Для ЛПКР, индуцированной МКИ, рандомизированные исследования показали снижение частоты встречаемости при использовании 10%-ного крема с мочевиной. Определенную эффективность при начальных этапах развития ЛПКР показало применение различных антиоксидантных препаратов. Терапевтические подходы в лечении нежелательных явлений ингибиторов EGFR и МКИ были предложены российским междисциплинарным составом авторов, ежегодно публикуются в рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии российского общества клинической онкологии RUSSCO.

Лечение хронического миелоидного лейкоза таргетными препаратами – ингибиторами тирозинкиназы Vcr-Abl – продемонстрировало абсолютное превосходство над использовавшимися ранее методами лекарственного лечения, что доказано показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрес-

сирования. Препараты данной группы назначаются пожизненно, и наличие кожных реакций становится длительным и изнурительным нежелательным явлением. Первый препарат этой группы – иматиниб, в связи с этим изучение нежелательных явлений иматиниба при отсутствии альтернативных препаратов было более активным, чем в настоящее время. Сегодня пациенты, испытывающие значительные нежелательные явления на одном из препаратов, могут быть переведены на другой ингибитор тирозинкиназы Vcr-Abl. Поэтому пристальное внимание к нежелательным явлениям и их изучение уменьшились – как результат, переключение на другой препарат становится не всегда оправданным, особенно по причине кожных изменений, хотя кожные реакции в той или иной степени наблюдаются при лечении любым из ингибиторов Vcr-Abl. Наибольшее количество публикаций как в отношении эффективности, так и разнообразия терапии нежелательных реакций посвящено иматинибу. Кожные токсические реакции других ингибиторов в крупных исследованиях чаще всего описаны как сыпь без четкого указания ее клинической и морфологической характеристики. Рекомендации по лечению дерматологических нежелательных явлений в литературе ограничиваются предложением использовать наружные и системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты. Рекомендации по применению других лекарственных средств основаны на публикациях клинических случаев или серии клинических случаев. Российские руководства и рекомендации по лечению гемобластозов в настоящий момент не содержат раздела по сопроводительной терапии при дерматологических нежелательных явлениях.

В настоящий момент не найдены эффективные и четкие алгоритмы профилактики и лечения диНЯ, и снижение дозы или прерывание лечения становится необходимым для пациентов с высокой степенью тяжести кожных реакций на таргетную противоопухолевую терапию, что неизбежно снижает терапевтическую эффективность. Поэтому определение эффективных лечебно-восстановительных мероприятий, основанных на изучении специфики диНЯ таргетной терапии, становится крайне важным. Контроль над кожными реакциями поможет восстановить уровень качества жизни онкологических пациентов, продолжить терапию опухоли и в итоге увеличить продолжительность их жизни.

Цель нашей совместной работы с онкологами, гематологами, аллергологами-иммунологами – разработка и научное обоснование использования методов сопроводительного лечения дерматологических нежелательных явлений современной таргетной и иммунной противоопухолевой терапии. ■



Российский Аллергологический Журнал



Высокорейтинговое научное издание – выходит в свет с 2004 года. С 2019 года выходит один раз в квартал. С 2007 года РАЖ рекомендован ВАК при Министерстве образования и науки РФ для публикаций основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки); 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (биологические науки); 03.03.03 – Иммунология (медицинские науки).

Индексация:

- SCOPUS;
- Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science;
- Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) на платформе Elibrary;
- Google scholar;
- NLM Catalog;
- ВИНИТИ;
- WorldCat.

Учредители:

- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов (РААКИ);
- ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России;
- Издательство «Фармарус Принт Медиа».



СПЕЦПРОЕКТ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

«Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на сайте www.allergovestnik.ru

Рецидивирующие респираторные инфекции у детей – более чем актуальная проблема. С каждым годом количество таких пациентов растет. Ребенок, регулярно болеющий хроническими простудными заболеваниями более двух раз в месяц, вызывает беспокойство как родителей, так и медицинских специалистов.

Частая заболеваемость может быть вызвана целым рядом причин, в том числе адаптацией ребенка к детскому саду или школе, аллергическими заболеваниями, заболеваниями ЛОР-органов, иммунодефицитными состояниями.

На сегодняшний день у врачей-педиатров отсутствует алгоритм дифференциальной диагностики состояний, которые могут проявляться повторными респираторными инфекциями, что приводит к неэффективным схемам профилактики и лечения. Нередки случаи, когда противовоспалительная терапия при повторных респираторных заболеваниях не проводится или используются неэффективные схемы, что приводит к длительным повторным инфекциям. Случается и так, что медицинские работники не видят в этом проблемы и не занимаются диагностическим поиском, предпочитая лечить симптомы. А ведь часто болеющим детям можно и нужно оказывать эффективную помощь.

Ведущие эксперты в области детской аллергологии-иммунологии, педиатрии, отоларингологии, пульмонологии и других специальностей помогут разобраться практикующим врачам в особенностях диагностики и лечения часто болеющих детей в рамках эксклюзивных публикаций и бесплатных вебинаров проекта «Рецидивирующие респираторные инфекции у детей» на федеральном медицинском портале для врачей «Вестник аллерголога-иммунолога».

Партнер проекта – Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР).

ЧИТАЙТЕ В РАМКАХ ПРОЕКТА



Часто болеющий ребенок: актуальная медицинская проблема или миф советской педиатрии

Размытое понятие «часто болеющие дети» (ЧБД) мы получили в наследство от советского здравоохранения. В свое время этот термин ввели для обозначения группы детей, которые чаще других болели хроническими простудными заболеваниями и пропускали по болезни детский сад или школу. Предполагалось, что выделение особой группы наблюдения приведет к более тщательному контролю здоровья детей. Между тем официального диагноза «часто болеющий ребенок» нет ни в российской, ни в международной классификации болезней. Более того, на Западе эта тема никогда не вызывала особой озабоченности медицинских специалистов и не привлекала внимания исследователей. Ошибались ли советские медики, которые проблему видели и пытались решить?

О проблеме часто болеющих детей рассказывает Сергей Масальский, кандидат медицинских наук, педиатр, аллерголог-иммунолог, член правления и ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), член European Academy of Allergy and Clinical Immunology.



«Мы любим «лечить анализы» – и врачи, и родители»: как в Казахстане совершенствуют практику ведения часто болеющих детей

Для Казахстана, как и для России, актуальна проблема часто болеющих детей. Постоянные респираторные инфекции оказывают негативное влияние на здоровье ребенка, приводят к пропускам детского сада и школы, вынуждают родителей брать больничный. Часто болеющие дети требуют особого внимания как первичного звена, так и узких специалистов.

О том, как в Казахстане налажена диагностика и лечение таких детей, рассказывает Наталья Боева, врач-педиатр высшей категории, аллерголог-иммунолог, руководитель медицинского центра «Радуга здоровья», ассистент кафедры детских болезней с курсом кардиоревматологии и гастроэнтерологии Медицинского университета Астана.



Вакцинопрофилактика часто болеющих детей

Термин «часто болеющие дети» используют для обозначения детей с более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями. Основным критерием для формирования группы часто болеющих детей в нашей стране является количество эпизодов острых заболеваний в течение года и возраст ребенка. К группе часто болеющих детей относят тех, кто болеет ОРЗ на 1 году жизни четыре и более раз в год, на 2 и 3 годах жизни – шесть и более раз, на 4 году жизни – пять и более раз, в 5–6 лет – четыре и более раз, на 7 году жизни и старше – три и более раз в течение года.

Об особенностях вакцинации часто болеющих детей рассказывает Сусанна Харит, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

ПЛАНИРУЕМЫЕ ПУБЛИКАЦИИ

Статья «Развитие и формирование иммунитета ребенка в различные возрастные периоды»

Автор: Смолкин Юрий Соломонович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).

Интервью с аллергологом-иммунологом Хакимовой Резедой Фидаиловной, доктором медицинских наук, профессором кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статья «Современные принципы антимикробной терапии в педиатрической практике»

Автор: Викулов Георгий Христович, кандидат медицинских наук, врач иммунолог-аллерголог, инфекционист, заведующий кабинетом иммунологии и аллергологии,

руководитель герпетического центра МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, директор ООО «НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций», руководитель герпетического центра клиники Gamidov Clinic.

Памятка «Дифференцированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями»

Автор: Мигачева Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, детский иммунолог-аллерголог консультативной поликлиники педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина».

Статья «Рекомендации при реабилитации после рецидивирующих респираторных инфекций у детей»

Автор: Лян Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, аллерголог, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).



ВЕБИНАРЫ

13 декабря 2022 года

Специфическая и неспецифическая профилактика инфекций

Часть 1: Как не пропустить иммунодефицит у часто болеющего ребенка

Лектор: *Хакимова Резеда Фидаиловна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Часть 2: Неспецифическая иммунопрофилактика и иммунотерапия респираторных инфекций

Лектор: *Калюжин Олег Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

19 декабря 2022 года

Рациональная антимикробная терапия при патологиях верхних и нижних дыхательных путей

Лектор: *Викулов Георгий Христович*, кандидат медицинских наук, врач иммунолог-аллерголог, инфекционист, заведующий кабинетом иммунологии и аллергологии, руководитель герпетического центра МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, директор ООО «НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций», руководитель герпетического центра клиники Gamidov Clinic.

24 января 2023 года

ОРВИ как маска педиатрической бронхиальной астмы

Лектор: *Овсянников Дмитрий Юрьевич*, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России, врач-педиатр, пульмонолог, иммунолог-аллерголог.

31 января 2023 года

Аденоидит у детей, ассоциированный с аллергией

Лектор: *Карпова Елена Петровна*, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. профессора Б. В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

2 февраля 2023 года

Дифференцированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Лектор: *Мигачева Наталья Бегиевна*, доктор медицинских наук, детский иммунолог-аллерголог консультативной поликлиники педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина»

9 февраля 2023 года

Физиопрофилактика детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями

Лектор: *Лян Наталья Анатольевна*, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, аллерголог, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Вниз по лестнице, идущей вверх: формирование иммунного ответа у ребенка

Лектор: *Смолкин Юрий Соломонович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России» (АДАИР).

11 февраля 2023 года

Итоговый круглый стол

ЗАПИСИ ВЕБИНАРОВ

ВЕБИНАР
«Патогенетическая терапия и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций в условиях пандемии»

17 ноября 2022 г.
14:00 – 15:00 (по Московскому времени)



Спикер: *Калюжин Олег Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

При поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм»

Патогенетическая терапия и неспецифическая иммунопрофилактика респираторных инфекций в условиях пандемии

Лектор: *Калюжин Олег Витальевич*, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

При поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

В ходе вебинара освещались следующие вопросы:

- современные данные об иммунологических сдвигах во время заболевания COVID-19 и после него, их клиническая значимость и подходы к их коррекции;
- безопасные лекарственные препараты, обладающие одновременно иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами, пригодные для широкого применения в педиатрической практике.



ВЕБИНАР
«Ключевые позиции специфической профилактики инфекций у детей, вопросы вакцинации»

29 ноября 2022 г.
14:00 – 15:00 (по Московскому времени)



Спикер: *Харит Сусанна Михайловна*, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России

Ключевые позиции специфической профилактики инфекций у детей, вопросы вакцинации

Лектор: *Харит Сусанна Михайловна*, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России.

В ходе вебинара освещались следующие вопросы:

- новый календарь прививок и методические рекомендации с акцентом на коррекцию нарушенных графиков прививок;
- безопасность и эффективность вакцинации часто болеющих детей;
- применение иммунотропных препаратов при вакцинации часто болеющих детей: грамотное назначение, эффективность терапии.



Филлеры с гиалуроновой кислотой: ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

О том, какие нежелательные реакции могут быть на «уколы красоты», о механизмах их развития, связи с инфекциями, в частности с COVID-19, и способах терапии рассказывает Евгения Владимировна Иконникова, кандидат медицинских наук, дерматовенеролог, косметолог, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, научный руководитель DEKA Laser Russia.



Иконникова
Евгения Владимировна

Применение филлеров на основе гиалуроновой кислоты (ГК) традиционно является одной из самых востребованных и популярных процедур в эстетической медицине как среди врачей, так и среди пациентов. По данным ISAPS (International Society of Aesthetic Plastic Surgery), за 2019 год проведено 4 315 859 процедур с использованием наполнителей ГК, что также отражает количественный прирост на 15,7% по сравнению с 2018 годом и на 50,6% по сравнению с 2015 годом.

Что такое гиалуроновая кислота?

Евгения Владимировна: ГК представляет собой несulfатированный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина. Данный полисахарид играет важную роль в поддержании стабильности структуры внеклеточного матрикса и регуляции межклеточной активности (адгезия и миграция клеток) путем взаимодействия с мембраносвязанными лигандами, гликанами и белками. Кроме того, ГК обладает большим гидродинамическим объемом, что напрямую влияет на гидратацию и физические свойства тканей. ГК обладает высоким профилем переносимости и безопасности, что обуславливает ее многогранное использование в медицине. В различных модификациях ГК успешно применяется в офтальмологии, ортопедической хирургии и ревматологии, в терапии различных легочных патологий, в лечении ран, в качестве эффективной системы доставки лекарств и тканевой инженерии.

Высокомолекулярная ГК и низкомолекулярная ГК: в чем отличия их функций в организме человека?

Е.В.: ГК представляет собой компонент тканевых матриц и жидкостей, способна оказывать стабилизирующее действие на дерму, регулируя осмотический баланс, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток. Помимо прочего, ГК выполняет важные иммунные функции, действуя как главный лиганд CD44, связывание которого с ГК приводит к активации, а также к мобилизации лимфоцитов. Отмечено, что активность ГК сильно зависит от размера полимера и степени его сшивки. ГК с высоким молекулярным весом проявляет противовоспалительную и иммуносупрессивную активность, стимулирует процессы репарации тканей. В исследованиях

было продемонстрировано, что высокомолекулярная ГК (размер 1000–10000 кДа) подавляет ангиогенез и поддерживает стабильность имеющейся сосудистой сети. Напротив, низкомолекулярные фрагменты ГК (нмГК), олигосахариды размером менее 200–500 кДа, способны вызывать воспалительный процесс, а также стимулировать ангиогенез посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, такими как CD44 и рецептор подвижности, опосредованной гиалуроновой кислотой (RHAMM). Это может достигаться за счет мобилизации стромальных клеток и стимуляции пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Также нмГК активирует макрофаги и дендритные клетки, способствует возрастным изменениям и стимуляции миграции Т-клеток через рецепторы CD44, влияя на продукцию или деградацию ГК с помощью синтаза или гиалуронидаза. Недавно было показано, что препараты ГК, в зависимости от их структуры и модификации, могут оказывать различ-

ное влияние на пролиферацию и миграцию фибробластов и эндотелиальных клеток.

Насколько безопасны филлеры с гиалуроновой кислотой?

Е.В.: Современные технологии производства филлеров ГК стараются максимально приблизить их свойства к параметрам «идеального наполнителя»: эффективности и предсказуемости поведения в тканях, обеспечению долговременного эстетического результата коррекции возрастных изменений и эстетических недостатков благодаря безопасности, отсутствию миграции, аллергенности, иммуногенности и канцерогенности.

Но, несмотря на стремительно развивающиеся технологии производства филлеров, на сегодняшний день нет того вида наполнителя, который полностью удовлетворял бы всем требованиям. Побочные эффекты после применения филлеров редки, но продолжают наблюдаться, в связи с чем возникает необходимость детального изучения этиологии и патогенеза их возникновения.

Что такое отсроченные воспалительные реакции?

Е.В.: Особый интерес для исследования представляют отсроченные воспалительные реакции (ОВР) – в связи с непредсказуемостью их возникновения, склонностью к рецидиву, сложностью дифференциальной диагностики, отсутствием четкого понимания патогенеза и частой рефрактерностью к различным видам терапии.

К ОВР относятся воспалительные изменения, возникающие через 2–4 недели или позже после проведения инъекционной терапии. Клинически данный тип реакций может проявляться обесцвечиванием, эритемой, локальным уплотнением ткани, формированием болезненных узелков и отеком. Частота их возникновения, по данным разных авторов, различна и колеблется в пределах от 0,3 до 4,25%.

Каков механизм развития ОВР?

Е.В.: В настоящее время не подвергается сомнению роль инфекционного триггера для многих из описанных случаев подобных осложнений, в связи с чем было принято решение отказаться от термина «гиперчувствительность» для более расширенного определения данной проблемы. Все больше исследователей отмечают возможную триггерную роль таких факторов, как инфекции, травматизация, вакцинация,

антигены к ГК, иммуногенные реакции на деградацию филлера и реакция на сшивающий агент, особенности техники инъекции (повторное введение в одну и ту же область, объем наполнителя, внутримышечное введение), наполнители низкого качества.

Какой вклад вносят вирусные инфекции, в том числе COVID-19, в возникновение ОВР?

Е.В.: После введения филлера через некоторое время происходит его деградация, таким образом в тканях появляются нмГК, а скорость и степень их появления могут зависеть от степени стабилизации ГК. Предполагается, что системные воспалительные реакции могут ускорять деградацию филлеров ГК из-за мощной продукции свободных радикалов, влияющих на передачу сигналов CD44-ГК и приводящих к ОВР. Допускается, что подобный процесс может быть одной из причин ОВР, наблюдаемых на фоне инфекции.

Роль вирусных инфекций в ОВР наглядно продемонстрирована в масштабном обзоре за 2015 год. При изучении 4702 медицинских карт отмечено возникновение ОВР у 39% пациентов на фоне или после гриппоподобного заболевания. В другом обзоре с участием 14 пациентов также отмечено возникновение ОВР через несколько дней после начала гриппоподобного заболевания.

Какова роль аутоиммунных реакций в развитии ОВР?

Е.В.: Помимо того что вирусная инфекция активирует Т-лимфоциты через CD44, она может приводить к развитию аутоиммунных реакций и снижению иммунологической толерантности у генетически предрасположенных лиц, что может служить одной из причин возникновения ОВР после введения филлеров.

Новейшее исследование, посвященное выявлению генетической предрасположенности к ОВР, показало, что некоторые подтипы лейкоцитарных антигенов человека способны предрасполагать к иммунным побочным реакциям на наполнители. Исследователями обнаружено четырехкратное увеличение вероятности иммуноопосредованных нежелательных явлений у субъектов, имеющих В*08- или DRB1*03-подтип человеческого лейкоцитарного антигена.

Было предложено множество механизмов, объясняющих нарушение толерантности к собственным тканям вследствие вирусных инфекций. Традиционно считалось, что вирусы несут структурно схожие антигены с аутоантигенами, которые активируют В- и Т-клетки и приводят к перекрестной реактивности в отношении как самого патогена, так и собственных клеток – процесс, известный как «молекулярная мимикрия». Другой предполагаемый механизм – «активация стороннего наблюдателя», при которой неспецифический и чрезмерно реактивный противовирусный иммунный ответ создает локализованную провоспалительную среду вместе с высвобождением аутоантигенов из поврежденной ткани. Эти аутоантигены впоследствии захватываются и представляются антигенпрезентирующими клетками, чтобы стимулировать ранее нечувствительные, но аутореактивные Т-клетки, локализованные поблизости, производя таким образом активизацию аутоиммунитета. Родственный механизм называется «распространение эпитопа» – при нем вирусная инфекция запускает высвобождение большего количества аутоантигенов и активацию de novo аутореактивных клеток, которые могут распространяться и на дополнительные аутоэпитопы. Также вирусы могут влиять на устойчивость аутореактивных эффекторных клеток к апоптозу.

Каковы особенности иммунного ответа при COVID-19?

Е.В.: В настоящее время активно изучается вопрос взаимосвязи между COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями. Имеющиеся данные свидетельствуют о некотором сходстве иммунного ответа при системных аутоиммунных заболеваниях и при новой коронавирусной ин-

фекции. Повреждение органов при COVID-19, по-видимому, в значительной степени является иммуноопосредованным, подобно аутоиммунным заболеваниям. Вирус SARS-CoV-2 способен приводить к нарушению ауто толерантности антигенов организма-хозяина за счет молекулярной мимикрии. Действительно, при COVID-19 периодически наблюдается формирование аутоантител с развитием органоспецифических или системных нарушений аутоиммунитета.

Коронавирус SARS-CoV-2 осуществляет внутриклеточную инвазию путем специфического связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента второго типа (АПФ), экспрессируемого во всех тканях организма. Высокий уровень экспрессии АПФ отмечается в легких и эндотелиальной оболочке сосудов, что особенно подвергает их риску повреждения. Интересно, что, независимо от пола и возраста, кожа и жировая ткань имеют умеренно высокий уровень экспрессии АПФ по сравнению с другими органами и тканями. АПФ играет важную роль в качестве иммунорегулятора превращения ангиотензина I в провоспалительные метаболиты (ангиотензин II и ангиотензин-6). В одном из исследований было показано, что фибробласты дермы экспрессируют АПФ, что, возможно, приводит к локальному повышению концентрации АПФ в коже при очаговом фибротическом процессе.

В основе патологического процесса ОВР предположительно лежит отсутствие эффективного фагоцитоза введенного наполнителя ГК в сочетании с образованием био пленок и прямой активацией Т-клеток, характерной для биоимплантатов. Вследствие этого возникает фиброз и происходит формирование гранулем, что обуславливает присутствие в очаге Th1/CD8+-Т-клеток. К тому же, как уже было показано, в коже и жировой ткани присутствует относительно более высокая концентрация АПФ для поддержания иммунного гомеостаза за счет регулирования выработки провоспалительного ангиотензина II относительно уровня ангиотензина (1–7) (противовоспалительное действие). Однако АПФ2 оказался лигандом для шиповидного белка SARS-CoV-2. Соответственно, при развитии коронавирусной инфекции происходит связывание АПФ2, следствием чего является увеличение концентрации ангиотензина II в очаге. Это, в свою очередь, приводит к развитию провоспалительного каскада реакций. Вторичным фактором является повреждение микрососудов кожи, опосредованное активацией системы комплемента. Так как имплантация кожного наполнителя ГК стимулирует ангиогенез и может поддерживать процесс неоваскуляризации, существует вероятность того, что более высокая (по сравнению с исходным уровнем) концентрация АПФ2 локализуется в областях введения филлера ГК, создавая основу для возникновения ОВР именно в данной локации, на фоне или после активной инфекции COVID-19, а также вакцинации.

Каковы рекомендации по лечению ОВР на филлеры с ГК?

Е.В.: В качестве широко применяемых методов терапии ОВР на филлеры ГК рекомендуется прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) в различной дозировке. Основываясь на нашем опыте, дозу и длительность приема ГКС следует подбирать индивидуально. Перед назначением ГКС рекомендуется провести УЗИ кожи и мягких тканей лица, чтобы исключить формирование абсцесса. При подозрении на развитие гнойной инфекции следует предварительно назначить системную терапию антибиотиками широкого спектра действия. Некоторые авторы рекомендуют проводить ферментную резорбцию филлера даже после стихания негативной симптоматики в целях профилактики рецидивирования ОВР. В случае возникновения гранулем, слабо реагирующих на гиалуронидазу, возможно внутривенное введение стероидов отдельно или в комбинации с 5-фторурацилом. ■

ВТОРАЯ ПРЕМИЯ ИМЕНИ АНДРЕЯ ДМИТРИЕВИЧА АДО



За вклад в практическую и фундаментальную аллергологию и иммунологию, научные достижения, имеющие важное научно-практическое значение, оригинальные научно-технические решения и разработки, внедренные в практику, а также популяризацию здорового образа жизни.

ПРИЕМ ЗАЯВОК

С 1 сентября 2022 года по 15 февраля 2023 года.

НОМИНАЦИИ

- Научные работы в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Практические случаи в области аллергологии и клинической иммунологии.
- Новые технологии, инновации, проекты, изобретения в области аллергологии и иммунологии и связанных смежных областях науки и техники.
- Общественная деятельность (публичные проекты в социальных сетях и СМИ), направленная на улучшение здоровья населения в целом и больных с аллергическими заболеваниями в частности.

Для участия в премии необходимо:

- 1 Зайти на сайт allergopremia.ru.
- 2 Выбрать номинацию.
- 3 Заполнить форму-заявку.
- 4 Направить работу для рассмотрения членами жюри.



Конкурс письменных работ среди студентов вузов, практикующих врачей и научных работников до 35 лет в рамках Второй премии им. А. Д. Адо

НОМИНАЦИИ

- Клинический случай в области аллергологии и/или иммунологии.
- Оригинальное исследование в области аллергологии и/или иммунологии.
- Обзорная статья в области аллергологии и/или иммунологии.
- Научно-популярный материал для пациентов и широкой общественности.



Порядок и сроки проведения премии, экспертизы заявленных работ и определения победителей, состав жюри, номинации и требования к предоставляемым материалам вы можете узнать на сайте allergopremia.ru.

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ



ТЕРАПИЯ



ФАРМ
МЕД
ПРОМ



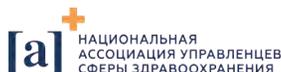
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



МЕД КНИГА
СЕРВИС



МЕДВЕСТНИК
WWW.MEDVESTNIK.RU



НАЦИОНАЛЬНАЯ
АССОЦИАЦИЯ УПРАВЛЕНЦЕВ
СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ФАРМАТЕКА



Учредители премии:

ООО «Фармарус Принт Медиа»,
Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ),
ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России

На правах рекламы

Контакты организаторов:
ООО «Фармарус Принт Медиа»
+7 (991) 786-52-73
award@pharmaruspm.ru
allergopremia.ru

Клинический случай коморбидности синдрома Нетертона и атопического дерматита: две новые генетические мутации у одного пациента [1]

Синдром Нетертона – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельной мутацией гена ингибитора сериновых протеаз Kazal типа 5 (SPINK5). Данное заболевание характеризуется распространенным нарушением ороговения кожи, атопическим диатезом и изменением стержня волоса, особенно волос и бровей. Мутации SPINK5 могут быть различных типов, таких как сдвиг рамки считывания, нонсенс и миссенс мутации или измененный сплайсинг, определяющие полное отсутствие фермента или его аберрантную функцию. При синдроме Нетертона могут наблюдаться множественные кожные проявления, такие как ихтиозиформная эритродермия, непрерывное шелушение кожи и локализованный огибающий ихтиоз.

Agata Moag и соавторы из секции дерматологии и венерологии медицинского факультета Веронского университета описали редкий

случай коморбидности синдрома Нетертона и атопического дерматита у одного из своих пациентов.

Ребенок двух лет с ранее диагностированным атопическим дерматитом обратился в связи с появлением в течение двух месяцев зудящих эритематозно-шелушащихся высыпаний, локализующихся на кистях, стопах и коленях. На момент обращения имелись эрозии с периферическим мелкочешуйчатым поражением, симметрично расположенные на коже кистей, предплечий, паха и пяток. Кроме того, на лице и шее были четко очерченные эритематозные шелушащиеся пятна. У ребенка также были тонкие, ломкие волосы, частично обломанные, особенно в височной и затылочной областях. Трихоскопия и световая микроскопия показали типичный инвагинационный трихорексис волос, ресниц и бровей. Сообщений о семейном анамнезе атопического дерматита

не поступало; родители были кровными родственниками, без каких-либо заболеваний. Отклонения от нормы лабораторных исследований включали повышенный уровень IgE (306 кЕд/л).

Гистологическое исследование пораженной кожи ребенка показало эпидермальную гиперплазию с умеренным гипергранулезом и выраженным гиперорто-паракератозом, расположенным параллельными пластинками. Кроме того, на краю образца ткани присутствовал значительно утолщенный ортокератотический роговой слой, образующий ворончатые чешуйки. В папиллярной дерме наблюдался умеренный периваскулярный лимфоцитотарный инфильтрат с некоторым количеством внутрисосудистых нейтрофилов. Генетическое исследование выявило наличие варианта с877A>C в гетерозиготной форме в гене филлагрина 2 (FLG2) и варианта с882+1G>C в гомозиготной форме в гене ингибитора сериновых протеаз Kazal 5 типа (SPINK5).

Пациенту был назначен топический такролимус 0,03% на лицо и топические кортикостероиды на экзематозные пятна, а также смягчающие средства на основе мочевины. В период наблюдения у ребенка появились лихорадка (37,7 °C) и болезненная сыпь с серозно-гемор-

рагическими везикулами и медовыми корками, локализующимися преимущественно на правой половине лица и в правой заушной области. Микробиологический посев и молекулярное тестирование выявили наличие ДНК золотистого стафилококка и вируса простого герпеса человека типа 1 (ВПГ-1), что подтверждает диагноз бактериальной инфекции, связанной с герпетической экземой (варицеллиформная сыпь Капоши). Кроме того, мазок из носоглотки выявил наличие РНК Sars-CoV-2. Пациента лечили цефтриаксоном 50–100 мг/кг внутривенно один раз в день в течение семи дней, ацикловиром 20 мг/кг каждые восемь часов внутривенно в течение семи дней и рифамицином местно один раз в день в течение 14 дней. При последующем посещении кожные проявления показали заметное улучшение.

На сегодняшний день лечение синдрома Нетертона заключается в облегчении симптомов и улучшении качества жизни пациентов. Местное лечение включает смягчающие средства, кератолитики, третиноин, бримонодин, кальципотриен, кортикостероиды и различные комбинации данных препаратов. Кроме того, было продемонстрировано, что топические ингибиторы кальциневрина эффективны при лечении поражений кожи. ■

Экстракт слюнных желез клеща вызывает синдром альфа-гал у мышей с дефицитом альфа-гал [2, 3]

Синдром альфа-гал характеризуется отсроченной гиперчувствительностью к мясу млекопитающих, не являющихся приматами, у людей, имеющих специфический иммуноглобулин E (slgE) к олигосахариду галактозе-альфа-1,3-галактозе. У людей фрагмент альфа-гал отсутствует, потому что ген $\alpha 1,3GT$ был инактивирован у человекообразного предка.

Тем не менее фрагмент альфа-гал имеет большое клиническое значение, поскольку люди продуцируют естественные антитела (анти-Gal) в виде изоформ IgM, IgA и IgG к этому эпитопу. Синдром альфа-гал, напротив, вызывается специфическим антителом IgE (slgE) к альфа-гал, и аллергические реакции обычно возникают через два-шесть часов после употребления «красного мяса» или

продуктов его переработки. Хотя синдром альфа-гал характеризуется отсроченной аллергической реакцией, потребление органов млекопитающих было связано с более короткой задержкой до появления симптомов (менее двух часов), а также с более стойкими реакциями. Симптомы альфа-гал-синдрома могут включать: крапивницу, зуд и/или шелушение кожи; отек губ, лица, языка и горла или других частей тела; свистящее дыхание или одышку; боль в животе, диарею, расстройство желудка или рвоту.

Ученые отделения аллергии, иммунологии и ревматологии Терстонского исследовательского центра артрита Университета Северной Каролины провели исследование на мышах с целенаправленной инактивацией альфа-1,3-галактозилтрансферазы в возрасте

8–10 недель. Животным внутрикожно вводили 50 мкг экстракта слюнных желез клеща Aa на нулевой, седьмой, 21-й, 28-й, 42-й и 49-й дни. Количество общего IgE и альфа-гал-slgE определяли на 56-й день с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Мышам перорально вводили 400 мг приготовленного гомогената свиных почек или свиного жира. Тяжесть реакции оценивали путем измерения снижения центральной температуры тела и оценки симптомов аллергии. После введения приготовленного гомогената свиных почек все мыши, кроме одной, демонстрировали легкие аллергические признаки, такие как зуд и отек в области носа и рта. 73% сенсibilизированных к экстракту слюнных желез клеща мышей демонстрировали умеренные аллергические признаки, такие как снижение активности и затрудненное дыхание.

По сравнению с контрольными животными, у мышей, получавших экстракт слюнных желез клеща, общий IgE был в 190 раз выше на 56-й день ($0,60 \pm 0,12$ нг/мл против $113,2 \pm 24,77$ нг/мл; $p < 0,001$). Альфа-гал-slgE также про-

дуцировался у мышей с целенаправленной инактивацией альфа-1,3-галактозилтрансферазы после сенсibilизации экстрактом слюнных желез клеща (неопределяемый уровень против $158,4 \pm 72,43$ пг/мл). Кроме того, у сенсibilизированных мышей проявлялись умеренные клинические аллергические признаки наряду с падением внутренней температуры тела на $\geq 2^\circ\text{C}$ в качестве объективного показателя системной аллергической реакции.

Сенсibilизированные к экстракту слюнных желез клеща мыши с инактивацией альфа-1,3-галактозилтрансферазы генерируют slgE к альфа-галу и демонстрируют характерные аллергические реакции на свиной жир и свиную почку. В соответствии с реакциями синдрома альфа-гал, зарегистрированными у людей, мыши быстрее реагировали на субпродукты, чем на свинину с высоким содержанием жира. Эта модель на мышах устанавливает центральную роль укусов клещей в развитии синдрома альфа-гал и дает возможность изучения аллергии на мясо млекопитающих на модели мелких животных. ■

Является ли периорбитальный дерматит ранним признаком инфекции COVID-19 у детей? [4]

Симптомы COVID-19 варьируют от легкого гриппоподобного синдрома до молниеносной пневмонии и летального респираторного дистресс-синдрома.

Описанные в литературе дерматологические проявления включают макулярную или макуло-папулезную, везикулярную и уртикарную сыпь. Также сообщалось о сосудистых поражениях, включая ливедо, пурпуру и некроз. Псевдообморожение было связано с инфекцией COVID-19 у отдельной подгруппы пациентов. Время появления сыпи варьируется от нескольких дней до заболевания и в течение почти двух недель после постановки диагноза. Kalner и Vergilis ранее сообщали о случае инфекции COVID-19 у ребенка, у которого развился периорбитальный дерматит.

В практике Giulia Calabrese и соавторов трехлетний белый ребенок, который в остальном был здоров, поступил в отделение дерматологии кафедры психического и физическо-

го здоровья и профилактической медицины Университета Луиджи Ванвителли в Кампании. Мальчик поступил в отделение для оценки острого периорбитального дерматита, проявляющегося в виде эритематозных, незудящих периорбитальных бляшек. У ребенка не отмечалось инъекции конъюнктивы и каких-либо других симптомов. Он не принимал новых лекарств, и в его истории болезни не было зарегистрировано аллергии/атопии или других хронических кожных заболеваний. Ни ребенок, ни кто-либо из членов семьи не были инфицированы COVID-19.

Ребенок получал терапию 0,1%-ной мазью такролимуса два раза в день. Через два дня после визита мать сообщила, что у ребенка появились лихорадка, боль в горле и кашель. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, выявивший слегка повышенное количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка 8 мг/л ($0,5-10$ мг/л) и скорость оседания эритроцитов 27 мм/ч ($0-21$ мм/ч), кроме того, результат теста назофарингеальной полимеразной цепной реакции на COVID-19 был положительным. Через 10 дней после первоначального обращения симптомы COVID-19, по словам родителей ребенка, исчезли, и они решили прекратить терапию мазью такролимуса. Ремиссия была подтверждена объективным обследованием и отрицательным результатом ПЦР-теста мазка из носоглотки на COVID-19 на 14-е сутки.

Кожные проявления могут быть важными признаками основного инфекционного заболевания, особенно когда они появляются до лихорадки и системных симптомов. Патогенез кожных проявлений COVID-19 изучен недостаточно. Теории включают вирусные частицы в сосудах, вызывающие лимфоцитарный васкулит и последующий цитокиновый каскад. Более того, была выдвинута гипотеза, что вирус избирательно направлен на активацию клеток Лангерганса, вызывая вазодилатацию и межклеточный отек. Кроме того, связанная с COVID-19 дисфункция свертывания вызывает окклюзию мелких кровеносных сосудов, создавая дистальные поражения, напоминающие обморожения. Могут наблюдаться сетчатое ли-



ведо, ишемия конечностей и петехии. В данном клиническом случае, как предположили Kalner и Vergilis, периорбитальный дерматит, который наблюдался у пациента, может быть частью коагуляционной дисфункции в периорбитальных сосудах. ■

ССЫЛКИ НА ИСТОЧНИКИ

- Moag A., Bruni M., Schena D., et al. Netherton syndrome plus atopic dermatitis: Two new genetic mutations in the same patient // Clin Case Rep. 2021; 9:e05108. doi:10.1002/ccr3.5108.
- Choudhary S. K., Karim S., Iweala O. I., et al. Tick salivary gland extract induces alpha-gal syndrome in alpha-gal deficient mice // Immun Inflamm Dis. 2021; 9(3):984–990. doi:10.1002/iid3.457.
- Alpha-gal syndrome. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alpha-gal-syndrome/symptoms-causes/syc-20428608.html>. Accessed November 27, 2022.
- Calabrese G., Licata G., Gambardella A., Alfano R., Argenziano G. Is periocular dermatitis an early sign of COVID-19 infection in children? // Dermatitis. 2021; 32(6):e150–e151. doi:10.1097/DER.0000000000000748.