

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 3 (62), сентябрь 2020 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант Заместитель научного консультанта

Р.Я. Мешкова
С.С. Масальский

Редакционная коллегия

Э.Б. Белан – Волгоград	Н.В. Малюжинская – Волгоград
Р.А. Беловолова – Ростов-на-Дону	Т.П. Маркова – Москва
О.В. Борисова – Самара	Д.Ш. Мачарадзе – Москва
Е.А. Бородулина – Самара	Н.Б. Мигачёва – Самара
В.А. Булгакова – Москва	Д.Б. Мунблит – Москва, Лондон
А.В. Жестков – Самара	Д.Ю. Овсянников – Москва
О.В. Зайцева – Москва	А.Н. Пампура – Москва
И.Н. Захарова – Москва	Д.В. Печкуров – Самара
А.В. Караулов – Москва	В.А. Ревякина – Москва
И.В. Кондратенко – Москва	Г.И. Смирнова – Москва
Н.Г. Короткий – Москва	Р.Ф. Хакимова – Казань
И.М. Корсунская – Москва	М.А. Хан – Москва
А.В. Кудрявцева – Москва	А.А. Чебуркин – Москва
Л.В. Лусс – Москва	Э.В. Чурюкина – Ростов-на-Дону
Т.Г. Маланичева – Казань	М.А. Шевцов – Санкт-Петербург, Мюнхен
	М. Шурин – Питтсбург

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.09.2020 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 62 • Number 3 • September 2020

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant Deputy Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*
Masalskiy Sergey S., *Moscow, Russia*

Editorial Board

Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i>	Macharadze Dali, <i>Moscow, Russia</i>
Belovolova Rozaliya A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i>
Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i>	Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i>
Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i>	Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>
Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i>
Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i>	Munblit Daniil B., <i>Moscow, London</i>
Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i>
Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i>	Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i>
Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i>	Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i>
Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i>	Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i>
Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i>	Shevtsov Maxim A., <i>St. Petersburg, Munich</i>
Korotky Nikolay G., <i>Moscow, Russia</i>	Shurin Michael, <i>Pittsburgh, USA</i>
Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i>	Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i>
Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>
Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i>
	Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

И.И. БАЛАБОЛКИН	4
-----------------------	---

ОБЗОР

ПОЛЛИНОЗ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕНДЕНЦИИ В ТЕРАПИИ <i>И.И. Балаболкин</i>	6
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЭНДОНАЗАЛЬНАЯ ПРОВОКАЦИОННАЯ ПРОБА С АЛЛЕРГЕНАМИ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ: ВОПРОСЫ МЕТОДИКИ И БЕЗОПАСНОСТИ <i>О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова</i>	15
КЛИМАТОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПОВЫШЕННОЙ МЕТЕОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ <i>А.И. Уянаева, М.А. Хан, Ю.Ю. Тупицына, И.М. Чукина, Н.А. Лян, Г.А. Максимова</i>	23
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ТИОТРОПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ <i>Э.В. Чурюкина</i>	29
ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ИММУНОКОРРЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Е.Г. Асирян, О.В. Матющенко, О.Н. Мацук, Н.Д. Титова</i>	39

Contents

WE CONGRATULATE!

I.I. BALABOLKIN	4
-----------------------	---

REVIEW

POLLINOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TENDENCIES IN THERAPY <i>I.I. Balabolkin</i>	6
---	---

ORIGINAL ARTICLE

METHOD AND SAFETY OF NASAL ALLERGEN PROVOCATIONAL TEST WITH HOUSE DUST MITE ALLERGEN IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS <i>O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova</i>	15
CLIMATOTHERAPY IN TREATMENT AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA COMPLICATED WITH INCREASED METEOSENSITIVITY <i>A.I. Uyanaeva, M.A. Khan, Yu.Yu. Tupitsyna, I.M. Chukina, N.A. Lyan, G.A. Maksimova</i>	23
CURRENT VIEWS ON THE USE OF LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC DRUG TIOTROPIUM IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHILDREN <i>E.V. Churyukina</i>	29
THE RATIONALE FOR THE USE OF THE COMBINED METHOD OF IMMUNOCORRECTION IN CHILDREN WITH ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA <i>E.G. Asiryan, O.V. Matyuschenko, O.N. Matsuk, N.D. Titova</i>	39



15 июля 2020 г. исполнилось 85 лет со дня рождения Ивана Ивановича Балаболкина — доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН.

Иван Иванович Балаболкин *(85-летию со дня рождения)*

Иван Иванович Балаболкин в 1959 г. с отличием окончил педиатрический факультет II Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова, а затем по государственному распределению в течение 2 лет работал педиатром в г. Кирове Калужской области. В 1961 г. стремление к научной деятельности приводит его в аспирантуру на кафедру детских инфекций родного института.

С 1964 г. вся трудовая и творческая деятельность И.И. Балаболкина тесно связана с научно-исследовательским институтом педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Здесь в 1965 г. он защитил кандидатскую диссертацию, а в 1980 г. — докторскую диссертацию. В 1983 г. Ивана Ивановича Балаболкина избирают руководителем аллергологического отделения, которым он руководил более 25 лет.

В 1988 г. ему присвоено звание профессора, в 1999 г. И.И. Балаболкин избран членом-корреспондентом РАМН, в 2003 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Основным направлением научной деятельности Ивана Ивановича Балаболкина является изучение особенностей развития аллергических болезней у детей и совершенствование методов профилактики и терапии аллергической патологии. Под руководством И.И. Балаболкина коллективом исследователей установлена взаимосвязь изменений врожденного и адаптивного иммунитета с возрастом больных, причинно-значимой сенситизацией, клиническими формами аллергии и тяжестью течения аллергического процесса, разработаны эффективные методы неинвазивной аллергенной иммунотерапии, а также определена тактика вакцинопрофилактики управляемых инфекций и неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии у детей с аллергической патологией.

И.И. Балаболкиным и его учениками выполнен комплекс исследований по выявлению участия генетических факторов в развитии атопических болезней у детей, позволивший установить генетическую детерминированность ряда звеньев патогенеза и существенное влияние их на течение аллергического процесса.

Под руководством И.И. Балаболкина изучено влияние вирусной инфекции на состояние иммунного ответа, развитие и течение атопических болезней. На основании этих исследований разработаны эффективные методы профилактики и лечения респираторных инфекций у детей с аллергической патологией. И.И. Балаболкиным и его учениками проведены исследования по изучению эндокринного и метаболического статуса

у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, позволяющие установить развитие при этом различных отягчающих течение респираторной и кожной аллергии нарушений и предложить эффективные методы их коррекции.

По инициативе И.И. Балаболкина и совместно с его учениками выполнен цикл важных эпидемиологических исследований по изучению распространенности аллергических болезней в различных регионах Российской Федерации, позволивших установить влияние средовых факторов на возникновение аллергической патологии и выявить региональные факторы риска развития аллергической заболеваемости у детей.

Иван Иванович Балаболкин — талантливый ученый, опытный клиницист, его характеризует широкий кругозор, большие целеустремленность и трудолюбие, способность обозначить наиболее перспективные направления научных исследований.

И.И. Балаболкин является одним из основоположников детской аллергологии в нашей стране и создателем крупной школы педиатров-аллергологов.

Под руководством Ивана Ивановича Балаболкина выполнено 80 кандидатских и 39 докторских диссертаций, он автор 7 изобретений, свыше 500 публикаций, 15 монографий, в том числе таких, как «Бронхиальная астма у детей» (1985, 2003, 2015), «Лекарственная

аллергия у детей» (1993), «Поллинозы у детей» (1996, 2004), «Атопический дерматит у детей» (1999, 2018), «Детская аллергология» (2006), «Лечение аллергических болезней у детей» (2008), «Клиническая аллергология детского возраста с неотложными состояниями» (2011).

В настоящее время многие из его учеников возглавляют кафедры медицинских институтов, научно-исследовательские лаборатории и клиники в Российской Федерации и странах СНГ. Большую научную деятельность Иван Иванович Балаболкин сочетает с общественной и экспертной работой; долгие годы он возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей. И.И. Балаболкин является президентом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, членом редакционного совета журнала «Педиатрия» им. Г.Н. Сперанского, главным научным консультантом журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии».

Заслуги И.И. Балаболкина высоко оценены правительством страны, он награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Свой юбилей Иван Иванович встречает полный сил и новых творческих планов продолжения научной деятельности и профессиональной активности.

Друзья, коллеги, ученики и члены редколлегии журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии» сердечно поздравляют глубокоуважаемого Ивана Ивановича Балаболкина с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, долгих лет активной творческой жизни и новых успехов в научной и клинической деятельности.

Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00001

И.И. Балаболкин

ФГАУ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Патогенетическую основу поллиноза у детей и подростков составляют дифференцировка Th0 в Th2, активация Th2-клеток, увеличение продукции IL-4, IL-5, IL-13, синтеза sIgE, активация тучных клеток, базофилов, эозинофилов, последующее развитие IgE-опосредуемой аллергической реакции после повторной экспозиции с причинно-значимыми пыльцевыми аллергенами и манифестация клинических проявлений поллинозов (аллергического ринита, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы). У детей и подростков, страдающих поллинозом, часто развиваются перекрестные аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения. Патогенетическая фармакотерапия (антигистаминные препараты II поколения, топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, деконгестанты) позволяет достичь контроля над симптомами поллиноза. Подкожная и сублингвальная АСИТ уменьшают выраженность симптомов поллинозов, снижают риск развития бронхиальной астмы и тяжелых клинических форм пыльцевой аллергии. Наиболее безопасна сублингвальная АСИТ.

Ключевые слова: поллиноз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, Th2, IL-4, IL-5, IL-13, sIgE, патогенетическая фармакотерапия, АСИТ.

Для цитирования: Балаболкин ИИ. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 62 (3): 6-14, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00001

Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00001

I.I. Balabolkin

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

The development of pollinosis in children and adolescents is determined by the influence of genetic and environmental factors. The pathogenetic basis of pollinosis in children and adolescents is the differentiation of Th0 to Th2, activation of Th2-cells and increasing of the production of IL-4, IL-5, IL-13, sIgE, activation of mast cells, basophils, eosinophils, with following development of IgE-mediated allergic reaction after exposure to pollen allergens and the manifestation of clinical symptoms of pollinosis (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, bronchial asthma). Children and adolescents with pollinosis often develop cross-allergic reactions to plant-based foods. Pathogenetic pharmacotherapy (antihistamines of the second generation, topical corticosteroids, antileukotrienes, decongestants) allows to achieve control over the symptoms of pollinosis. Subcutaneous and sublingual ASIT are highly effective, they reduce the severity of symptoms of pollinosis, decrease the risk of developing bronchial asthma and severe clinical forms of pollinosis. The sublingual ASIT is more safe than subcutaneous ASIT.

Для корреспонденции:

Балаболкин Иван Иванович, д.м.н., член-корреспондент РАН, главный специалист методического отдела ФГАУ Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Министерства здравоохранения Российской Федерации

ORCID ID: 0000-0001-8324-5270

Адрес: Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru

For correspondence:

Ivan I. Balabolkin, doctor of medical sciences, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, chief specialist of the methodological department of the Federal State Autonomous Institution of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

ORCID ID: 0000-0001-8324-5270

Address: 2 p. 1, Lomonosovsky prospect, Moscow, 119991, Russia

E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru

Key words: pollinosis, allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, bronchial asthma, T_H2 , IL-4, IL-5, IL-13, sIgE, pathogenetic pharmacotherapy, ASIT.

For citation: Balabolkin II. Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 6-14, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00001

Поллиноз — аллергическое заболевание, обусловленное сенсибилизацией к пыльце растений и относящееся к числу распространенных клинических форм аллергии в детском возрасте. По данным эпидемиологических исследований, им страдает от 15 до 20% детей и подростков [1, 2]. Наиболее часто поллиноз развивается у детей дошкольного и школьного возраста. В данной статье представлен современный взгляд на развитие и подходы к терапии поллиноза у детей и подростков.

ЭТИОЛОГИЯ

Причиннозначимым фактором развития поллиноза являются аллергены пыльцы растений, представляющей ее мужские половые клетки. Пыльца растений выявляется в воздухе на протяжении всего периода их вегетации. В различных регионах Российской Федерации спектр пыльцевой сенсибилизации неоднороден. Для европейской части России характерны три периода цветения растений: в весенний (апрель-май) отмечается цветение березы, ольхи, орешника; в летний (июнь-июль) — пыление злаковых трав (тимофеевки, ежи, овсяницы, райграса, лисохвоста, мятлика, костра) и в летне-осенний (июль-август) наблюдается цветение сложноцветных (полыни, маревых, лебеды, амброзии).

Проведенными в г. Пушкино Московской области аэропаллинологическими исследованиями установлено, что начало пыления растений приходится на март, а его окончание — на октябрь, при этом максимальная концентрация пыльцевых зерен обнаруживается в середине мая, начале и в конце июля. Менее выраженные уровни концентраций пыльцы в воздухе выявляются во II декаде апреля, конце мая и во второй декаде августа. Наиболее высокие концентрации пыльцы в воздухе во время пыления растений отмечаются в сухую солнечную жаркую погоду [1]. Возникновение симптомов поллиноза отмечается при достижении концентрации пыльцевых

зерен равной 10–50 зерен в 1 см². В структуре поллинозов у детей Москвы и Московской области преобладают клинические формы, обусловленные сочетанной сенсибилизацией к пыльце деревьев, злаковых и сложноцветных.

По данным аллергологического обследования, у больных поллинозом детей наиболее часто выявляется сенсибилизация к пыльце березы и ольхи (в 68,2 и 40,4% соответственно). Среди злаковых трав наиболее часто обнаруживается сенсибилизация к пыльце ежи, лисохвоста, овсяницы (соответственно в 43,6, 41,7 и 37,2%). Среди сложноцветных чаще всего причиной поллиноза служит сенсибилизация к пыльце подсолнечника и полыни (в 32,1 и 26,1% случаев) [1].

В развитии поллиноза у детей в Ростовской области ведущая роль принадлежит сенсибилизации к пыльце лебеды, полыни, подсолнечника; на Северном Кавказе — к пыльце лебеды, амброзии, полыннолистной, подсолнечника; в юго-восточном регионе европейской части России — к пыльце маревых, конопли, циклахены; в Кузбассе — к пыльце полыни, злаковых и березы; в Центральной Сибири — к пыльце березы. В Ставропольском крае наиболее частой причиной развития поллиноза у детей является сенсибилизация к пыльце амброзии [3].

Аллергены пыльцы растений являются преимущественно гликопротеинами. Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают гликопротеины экизины, рибосомальные и митохондриальные компоненты пыльцевых зерен. В состав аллергенов одного и того же растения могут входить разные антигены: пыльца березы может содержать до 8 антигенов, тимофеевки — до 11, полыни — до 15 различных аллергенных фракций. Среди родственных причиннозначимых растений выявляются мажорные (основные) белки аллергенов. Известно, что у пациентов с повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы березы преобладает чувствительность к основному белку аллергена березы Bet v 1. К

широко распространенным аллергенам относятся профилины, рассматриваемые как паналлергены, наличие которых обнаружено в разных растениях (амброзия, арахис, вишня, груша, киви, картофель, морковь, лесной орех, мятлик луговой, персик, подсолнечник, полынь, пыльца березы, оливкового дерева, орешника, сельдерей, кабачок, яблоко).

Паналлергены обуславливают развитие перекрестной аллергии между деревьями, кустарниками, сорными травами, овощами и фруктами. Основным аллерген пыльцы березы Bet v 1 — протеин рассматривается как ответственный за перекрестную аллергию между деревьями и букоцветными кустарниками, дубом, буком, лещиной и грабом.

Наличие у биологически родственных видов сходных по структуре белков приводит к тому, что синтезируемые против них IgE-антитела распознают сходные по структуре аллергены и связываются с ними [4].

Около 70% пациентов с аллергией на пыльцу березы имеют проявления аллергии на растительные пищевые продукты, в основном на фрукты розоцветных (яблоки), орехи (фундук), овощи из семейства зонтичных (сельдерей, морковь) [5].

При поллинозе, обусловленном сенсибилизацией к пыльце деревьев и трав, возможно возникновение перекрестных реакций на аллергены некоторых сырых пищевых продуктов (яблок, фундука, персиков, апельсинов, груши, вишни и черешни, фенхеля, помидоров, моркови) [6].

От 40 до 70% пациентов, больных поллинозом, имеют перекрестную аллергию к аллергенам овощей и фруктов в виде синдрома оральной аллергии (СОА), быстро возникающего после съеденных сырых овощей и фруктов и проявляющегося зудом и отеком губ, языка, глотки [7]. Возможно также развитие у них перекрестной аллергии на пищевые продукты в виде риноконъюнктивита, бронхоспастического синдрома, диспепсических расстройств, крапивницы, ангиоотека и анафилаксии [8].

Развитию поллиноза может способствовать загрязнение атмосферного воздуха химическими соединениями [7].

ПАТОГЕНЕЗ

Основу патогенеза поллиноза составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции. Возникновению его предшествует сенсибилизация орга-

низма пыльцевыми аллергенами, проявляемая продукцией специфических IgE-антител в иммунологическую фазу аллергической реакции. Антигены пыльцы растений, проникшие через эпителиальный барьер дыхательных путей во внутренние среды организма, активируют Т-лимфоциты, дендритные клетки, которые осуществляют распознавание ими антигена. Затем происходит дифференцировка Th0 в Th2-лимфоциты. Последующая активация Th2-клеток ведет к увеличению продукции ими провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13). IL-4 и IL-13 индуцируют синтез специфических IgE В-лимфоцитами, активируют тучные клетки и базофилы. IL-5 активирует эозинофилы и способствует инфлюксу их в слизистую оболочку дыхательных путей. В последующем специфические IgE фиксируются Fc-рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. При повторном поступлении в организм пыльцевые аллергены распознаются фиксированными на поверхности этих клеток антителами, что способствует активации тучных клеток и базофилов.

Течение поллинозов у подростков сопровождается повышением содержания IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 и снижением уровня IL-6, IL-8, TNF α в сыворотке крови в период ремиссии болезни [9].

В период цветения растений взаимодействие причиннозначимых аллергенов со специфическими IgE приводит к изменению структурно-функциональных мембран эффекторных клеток, высвобождению тучными клетками и базофилами преформированных медиаторов (гистамин, триптаза, простагландины), активации липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты с увеличением синтеза и экскреции лейкотриенов, ФАТ, тромбоксанов, последующей активации Т-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, приводящей к развитию аллергического воспаления в слизистых оболочках. В период пыления растений отмечается повышение уровня эозинофильного и нейтрофильного хемотаксических факторов, коррелирующее с повышенным содержанием пыльцевых зерен в воздухе [1].

Развитие поллиноза у детей и подростков в значительной мере определяется воздействием генетических факторов. По механизму реализации поллиноз может быть отнесен к полигенным заболеваниям с наследственным предрасположением.

О значении наследственного предрасположения в возникновении поллиноза свидетельствует частое выявление аллергических реакций и атопических заболеваний, в том числе поллинозов, у родственников пробандов и обнаружение взаимосвязи между развитием болезней, обусловленных пыльцевой сенсibilизацией, и определенными антигенами системы HLA: HLA-B21, DR2, DR7.

КЛИНИКА

Поллиноз характеризуется возникновением аллергических проявлений в сезон цветения растений, при этом отмечается более частое поражение слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, реже кожи и других органов. У детей поллиноз наиболее часто возникает в возрасте от 3 до 9 лет (в 63% случаев). Более раннее начало заболевания им отмечается у детей с наследственным предрасположением к аллергии.

Начало заболевания поллинозом обычно совпадает с цветением растений, пыльца которых является причиннозначимым аллергеном для ребенка, и симптомы его повторяются ежегодно в одно и то же время года [10]. К наиболее частым клиническим проявлениям поллинозов у детей относятся аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма. В сезон пыления растений они могут возникать изолированно или в сочетании.

Аллергический ринит

Согласно классификации экспертов ВОЗ (ВОЗ ARIA, 2001), выделяют две формы аллергического ринита: интермиттирующий и персистирующий. Интермиттирующий аллергический ринит характеризуется наличием симптомов в течение 4 дней в неделю или менее 4 недель в год. В случаях, когда симптомы аллергического ринита присутствуют более 4 дней в неделю и более 4 недель в году, имеет место персистирующий аллергический ринит. Согласно этой классификации, выделяется легкое течение аллергического ринита, при котором отсутствуют выраженные симптомы болезни, отмечаются нормальные сон, дневная активность и учеба; средней тяжести/тяжелое течение болезни с наличием выраженных симптомов, нарушением сна, дневной активности, школьных занятий, повышенной утомляемости и раздражительности.

Аллергический ринит развивается у 80% больных поллинозом детей и проявляется чиханием, обильным серозно-слизистым отделяемым или выделением белесой слизи из носа, затруднением носового дыхания. При риноскопии в этом периоде выявляют бледно-серую с голубым оттенком отечную слизистую оболочку носовых раковин (так называемые пятна Воячека); при обратной риноскопии обнаруживают отечную бледно-серого цвета с синюшным оттенком аденоидную ткань. При легком течении аллергического ринита слизистые выделения не столь обильные, более выражена заложенность носа.

У детей с острыми проявлениями аллергического ринита отмечается зуд слизистой оболочки носа, рот у них постоянно открыт. Стеkanie слизи по задней стенке глотки может вызвать рефлекторный кашель. Из-за зуда в носу дети постоянно трут его, в связи с чем образуется поперечная складка носа (симптом «аллергического салюта»). Возникший аллергический ринит может также сопровождаться серозным отитом и синуситом [1].

При обследовании детей с аллергическим ринитом обнаруживают преобладание в слизи эозинофилов, назальную обструкцию при манометрическом исследовании, утолщение слизистой оболочки пазух носа (при ультразвуковом и рентгенографическом исследовании).

Аллергический конъюнктивит

По данным офтальмологического исследования, аллергическое поражение глаз в период обострения поллинозов обнаруживается в 91,2% случаев. В аллергический процесс при поллинозе у детей вовлекаются передние отделы глаз с развитием аллергического конъюнктивита. Заболевание обычно начинается с появления зуда глаз, с последующим распространением его на веки, одновременно возникает гиперемия краев век и отек их кожи с отхождением прозрачного секрета, появлением слезотечения, светобоязни. С увеличением количества причиннозначимой пыльцы в атмосферном воздухе увеличивается отек и гиперемия конъюнктивы, век, глазных яблок, возникает сосочковая гипертрофия хряща верхнего века, возможно развитие краевых кератитов. Развитие аллергического конъюнктивита и кератита обычно предшествует возникновению других клинических проявлений поллиноза.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма диагностируется у 48,4% детей с поллинозом, у 37,6% из них в комбинации с аллергическим ринитом и аллергическим конъюнктивитом и только у 10,8% детей как изолированное заболевание. Возникновению бронхиальной астмы нередко в течение ряда лет предшествовал аллергический ринит, атопический дерматит. Начало заболевания отмечалось в разгар цветения растений и проявлялось сухим спастическим кашлем и возникновением в легких рассеянных сухих хрипов, при этом усиление бронхоспастического синдрома отмечалось в сухую и ветреную погоду. Обычно развивались легкие и средне-тяжелые обострения бронхиальной астмы, у больных с высоким уровнем сенсибилизации при массивном контакте с причиннозначимыми аллергенами возможно развитие тяжелых обострений бронхиальной астмы, обусловленной сенсибилизацией к пыльце амброзии [3]. Отмеченоотягчающее влияние аллергического персистирующего ринита на течение пыльцевой астмы [11]. К нечастым проявлениям поллиноза у детей относятся крапивница и ангиоотек, развитие которых было отмечено соответственно в 10,2 и 11% случаев. К редким проявлениям пыльцевой аллергии у детей относятся контактный аллергический дерматит, возникновение которого связано с воздействием липидных фракций пыльцы на открытые участки кожных покровов.

Поллиноз у подростков характеризуется началом его проявлений преимущественно в возрасте до 10 лет (80%), частым развитием аллергического ринита (84%), аллергического конъюнктивита (15%), большой продолжительностью острого периода болезни [9]. У больных поллинозом подростков сенсибилизация к пыльце злаковых трав выявляется в 71% случаев, к пыльце деревьев — в 67%, к пыльце сложноцветных и маревых — в 52%. У 68,9% подростков с поллинозом в анамнезе имели место проявления перекрестной аллергии к пищевым продуктам растительного происхождения (яблоку, орехам, моркови, клубнике, банану, вишне, персику, киви, пищевым злакам, свекле, бахчевым, груше, сельдерею). Клинические проявления перекрестной аллергии к продуктам растительного происхождения у подростков с поллинозами чаще всего были в виде обострения атопического дерматита, крапивницы, орального аллер-

гического синдрома, симптомов аллергического ринита, реже обострения бронхиальной астмы. Отмечено более легкое течение поллиноза у подростков [9].

Диагноз поллиноза подтверждает возникновение характерной клинической картины болезни, развивающейся в период цветения деревьев, злаковых и сорных трав и положительный результат аллергологического обследования постановкой кожных проб и при необходимости использованием методов аллергодиагностики *in vitro* (ИФА, РАСТ, ImmunoCap).

Проводимое при поллинозе лечение включает осуществление мероприятий, направленных на предупреждение контакта с причиннозначимыми аллергенами, проведение патогенетической фармакотерапии, аллерген-специфической иммунотерапии, образовательных программ для родителей и подростков.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЭКСПОЗИЦИИ К АЛЛЕРГЕНАМ

Степень тяжести и течения поллинозов определяется уровнем пыльцевых зерен в воздушной среде. Осуществление мероприятий по уменьшению контакта с причиннозначимыми пыльцевыми аллергенами может способствовать снижению выраженности аллергического процесса. Наиболее эффективно соблюдение режима элиминации аллергенов, включающего:

- ограничение пребывания на открытом воздухе и выездов за город в сельскую местность;
- ежедневное проведение в квартире влажной уборки, герметизация окон, использование при открытии форточек сеток из влажной марли;
- исключение из питания продуктов, обладающих перекрестной реактивностью с пыльцевыми аллергенами, и лекарственных средств растительного происхождения;
- использование для лечения тяжелых поллинозов безаллергенных палат;
- выезд в другую климато-географическую зону.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОЛЛИНОЗОВ

Фармакотерапия при поллинозе является патогенетической и направлена на достижение клинической ремиссии болезни. Она включает применение фармакологических средств, направленных на устранение симптомов аллергического

ринита, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы, крапивницы. В лечении поллинозов у детей и подростков наиболее часто используются антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды, деконгестанты, реже кромоны и антилейкотриеновые и антихолинергические препараты.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты широко используются в лечении обострений поллинозов у детей и подростков. Являясь антагонистами H1-гистаминовых рецепторов, они блокируют эффекты гистамина и уменьшают или купируют проявления поллинозов. Имеются две группы пероральных антигистаминных препаратов: I поколения (седативные) и II поколения (неседативные). В лечении поллинозов у детей используются антигистаминные препараты второго поколения, являющиеся селективными блокаторами H1-гистаминовых рецепторов (цетиризин, лоратадин, эбастин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин). Противогистаминовое действие этих препаратов возникает через 1–2 часа, длится до 12–24 часов, они практически не обладают седативным действием и не влияют на холинергические и адренергические рецепторы.

При назначении антигистаминных препаратов II поколения у детей с поллинозами достигаются следующие терапевтические эффекты:

- уменьшение ринореи, чихания, зуда в носу, улучшение назальной проходимости при аллергическом рините;
- обратное развитие аллергического конъюнктивита, крапивницы, ангиоотека, синдрома оральной аллергии;
- уменьшение воспалительной инфильтрации и зуда кожи при atopическом дерматите;
- снижение риска возникновения обострений бронхиальной астмы у детей с поллинозом.

Топические антигистаминные препараты (азеластин и левокабастин) в виде назального спрея для лечения аллергического ринита и глазных капель для лечения аллергического конъюнктивита являются эффективными, специфическими и безопасными антагонистами H1-гистаминовых рецепторов. Назначение их обеспечивает быстрый эффект и продолжительное его действие. Применение антигистаминных препаратов I поко-

ления при поллинозах ограничивается побочными эффектами седативного действия и коротким периодом терапевтического действия.

Топические глюкокортикостероиды

Топические глюкокортикостероиды используются при поллинозах в лечении средне-тяжелого и тяжелого аллергического ринита и персистирующей бронхиальной астмы. Высокая терапевтическая эффективность обусловлена противоаллергическим и противовоспалительным действием. Для интраназального применения при аллергическом рините используют назальный спрей беклометазона дипропионат, будесонида, флутиказона пропионат, мометазона фуруат, флутиказона фуруат. Терапевтический эффект интраназальных глюкокортикостероидов проявляется через 6–12 часов и достигает максимума через 5–7 дней в виде исчезновения ринореи и улучшения назальной проходимости. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов (беклометазона дипропионат, будесонида, флутиказона пропионат) позволяет достичь контроля над персистирующей бронхиальной астмой у детей и подростков. Пыльцевая бронхиальная астма лечится по стандартам базисной терапии. Отмечено уменьшение симптомов аллергического конъюнктивита на фоне лечения эндоназальными глюкокортикостероидами при поллинозах за счет торможения вазокулярного рефлекса [12].

Кромоны

Кромоны — препараты динатриевой соли кромоглициевой кислоты и недокромил натрия. Эти препараты обладают способностью стабилизировать клеточные мембраны тучных клеток и тормозить высвобождение медиаторов аллергической реакции. Кромоны обладают способностью снижать выраженность симптомов поллиноза, безопасны, по своей эффективности они уступают топическим глюкокортикостероидам. Кромоны могут быть использованы в лечении легкой формы аллергического ринита [13], лекролин и кромогексал эффективны при лечении аллергического конъюнктивита [14], кромоны могут использоваться в лечении легкой формы пыльцевой бронхиальной астмы [7]. Благоприятное влияние на течение пыльцевой бронхиальной астмы у детей оказывает

интал в виде инсуффляции в дозе 0,02 г три раза в день в течение 1 месяца. Применение его способствовало уменьшению симптомов у 68,8% больных пылевой бронхиальной астмой.

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст) являются антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Антилейкотриеновые препараты уменьшают выраженность ринореи, заложенности носа, симптомов бронхиальной астмы. Отмечена протективная способность монтелукаста натрия в отношении симптомов бронхиальной астмы и постнагрузочного бронхоспазма у детей с пылевой сенсibilизацией [15].

Деконгестанты

Деконгестанты (сосудосуживающие препараты) оказывают действие на тонус симпатической системы кровеносных сосудов, активируя адренорецепторы и вызывая вазоконстрикцию. Деконгестанты включают α_2 -адреномиметики (оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин), соединения, способствующие выделению норадреналина (эфедрин, псевдоэфедрин). Топические деконгестанты эффективны для уменьшения выраженной заложенности носа, они способствуют восстановлению назальной проходимости. Следует избегать длительного применения (более 5 дней) топических деконгестантов вследствие возможного развития тахифилаксии к ним.

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты используют в лечении пылевых ринитов. При эндоназальном применении ипратропиум бромид способствует уменьшению водянистых выделений из носа.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)

АСИТ является наиболее эффективным методом лечения поллиноза у детей [1]. Возникновение симптомов поллиноза является прямым показанием для проведения АСИТ. Аллергенная иммунотерапия является эффективным методом профилактики пылевой бронхиальной астмы, снижая более чем в 4 раза заболеваемость ею [11]. Под влиянием АСИТ происходит изменение иммунного ответа на причиннозначимые аллергены, про-

являемое восстановлением активности Treg, секретирующих IL-10 и TGF β , ограничением продукции аллергенспецифических IgE, увеличением синтеза IgG4 и IgGA, перестройкой представительства Т-лимфоцитов в зоне аллергической реакции и индукцией Т-клеточной толерантности [16]. Существует высокий уровень доказательности эффективности АСИТ в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы, выражающейся в уменьшении выраженности симптомов, уменьшении фармакологической нагрузки, предотвращении развития бронхиальной астмы и расширения спектра причиннозначимой сенсibilизации [16, 17, 18, 19]. Проведение АСИТ на ранних стадиях болезни предотвращает развитие тяжелых форм аллергии. Отмечено долгосрочное сохранение достигнутого эффекта АСИТ после ее прекращения. Наличие перекрестной реактивности между родственными аллергенами обуславливает не только эффективность АСИТ при использовании основных аллергенов, но и снижение перекрестной пищевой непереносимости на фоне АСИТ пылевыми аллергенами. В то же время при выявлении выраженной сенсibilизации к нескольким родственным аллергенам более оптимальным будет применение микст-аллергена с наиболее полным представительством антигенов, приближенным к естественным условиям [8].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены следующие лечебные аллергены:

- водно-солевые микст- и моноэкстракты и алергоиды луговых (злаковых) трав (филиал ФГУП «НПО Микроген» Минздрава России в г. Ставрополь «Аллерген», Россия) для проведения подкожной АСИТ;
- Алюсталь «Аллерген пыльцы луговых трав» (АО «Сталлержен», Франция) — адсорбированный на суспензии гидроксида алюминия ультрафильтрованный экстракт из смеси пыльцы злаковых трав для проведения подкожной АСИТ;
- Оралейр (АО «Сталлержен», Франция) — таблетки подъязычные — экстракт смеси 5 злаковых трав семейства Мятликовые, предназначен для проведения сублингвальной АСИТ;
- Лайс Грасс («Лофарма», Италия) — таблетированный алергоид из смеси злаковых трав в равных пропорциях для сублингвальной АСИТ.

Сублингвальная АСИТ по сравнению с подкожной АСИТ обладает более высоким уровнем безопасности, не требует частых визитов в поликлинику, является предпочтительным методом АСИТ в педиатрической практике [18]. АСИТ является высокоэффективным методом лечения поллиноза у детей. При проведении предсезонной подкожной АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов эффект лечения усиливался от первого к третьему году терапии, при этом положительный эффект после года ее был достигнут у 80,4%, после второго — у 82,7% и после третьего — у 90,0% детей [1].

Подкожная АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов, пыльцевых алергоидов и эндоназальная АСИТ пыльцевыми алергоидами способствует обратному развитию амброзийного поллиноза у 70,0%, 83,0% и 84,0% детей. Наиболее эффективна АСИТ была у детей с пыльцевой бронхиальной астмой, при непродолжительном течении поллиноза и при проведении повторных курсов лечения [3]. При проведении подкожной АСИТ водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов при поллинозе у подростков положительный терапевтический эффект после первого года лечения был достигнут в 82,0% случаев, после второго — в 91% случаев и после 3 года лечения в 100% случаев; более эффективной АСИТ была у подростков с проявлениями поллиноза в виде аллергического риноконъюнктивита [9].

Сублингвальная алергенспецифическая иммунотерапия оказывает благоприятное влияние на течение поллинозов после первого года лече-

ния у 66,67% леченых детей. Более выраженный эффект сублингвальной АСИТ был отмечен у больных с моновалентной пыльцевой сенсibilизацией (90%), с клиническими проявлениями риноконъюнктивита (73,91%), с умеренно выраженным повышением уровня общего IgE в периферической крови (73,17%), при повторных курсах лечения [20].

Побочные реакции при сублингвальной АСИТ проявляются преимущественно локальными изменениями кожи и слизистой оболочки губ легкой выраженности, небольшого обострения аллергического ринита.

При подкожной АСИТ возникновение побочных явлений отмечалось у единичных больных в виде бронхоспазма, обострений атопического дерматита и аллергического ринита.

Выбор метода АСИТ и лечебных аллергенов для ее проведения осуществляется на основе индивидуального подхода к ее проведению с учетом причиннозначимой сенсibilизации и показаний к проведению.

Возможно использование в лечении поллиноза у детей с тяжелыми клиническими проявлениями биологических препаратов на основе моноклональных антител (омализумаб и др.) [21].

Эндоназальное применение микродисперсного порошка целлюлозы (Назаваль) способствует уменьшению проявлений аллергического ринита [22]. Проведение патогенетической фармакотерапии и АСИТ предотвращает развитие обострений и поддерживает ремиссию поллиноза у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. Москва, Медицинская книга, 2004, 160 с.
2. Montefort S., Muscat H.A., Caruana S., Lenicker H. Allergic conditions in 5-8-year-old Maltese schoolchildren: prevalence, severity, and associated risk factors. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2002; 13(2): 98–104.
3. Садовничая Л.Т. Амброзийный поллиноз у детей (клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. докт. мед. наук, Москва, 2002, 48 с.
4. Sampson H., Aceves S., Bock A., et al. Food allergy. A practice parameter update-2014. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, 134: 1016–1025.
5. Pauli G., Metz-Favre C. Cross reactions between pollens and vegetable food allergens. *Rev. Mal. Respir.*, 2013, 30(4): 328–337.
6. Нarya С.М., Гершвин М.Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Бином, 2004, 319 с.

7. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Астафьева Н.Г. Поллинозы. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей. Под ред. Л.А. Горячкиной, К.П. Кашкина. Москва, 2009, с. 351–362.
8. Курбачева О.М., Муажон Ф., Павлова К.С., Храбина М. Феномен перекрестной реактивности аллергенов и аллергенспецифическая иммунотерапия. Росс. аллергол. журн., 2010, 1: 32–39.
9. Беляева Е.В. Клинико-иммунологические особенности поллинозов у подростков. Автореф. канд. дисс. Москва, 2008, 25 с.
10. Соколова Т.С., Хутуева С.Х. Поллинозы. В кн.: Аллергические болезни у детей. Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. М., Медицина, 1986, с. 145–153.
11. Bousquet J., Khaltaev A. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA). 2008 Update. *Allergy*, 2008, 63 (s86): 1–160.
12. Аллергический ринит. Методические рекомендации (РААКИ), 2018, 23 с.
13. Ненашева Н.М. Аллергический ринит. В кн.: Клиническая аллергология и иммунология. Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М., 2009, с. 118–134.
14. Симонова М.С. Диагностика и лечение различных клинико-иммунологических форм аллергических конъюнктивитов у детей. Автореф. канд. дисс. М., 2003, 19 с.
15. Кабулов Г.Г. Клинико-функциональная характеристика бронхиальной астмы у детей, обусловленной пыльцевой сенсибилизацией. Автореф. канд. дисс., Москва, 2002, 22 с.
16. Павлова К.С., Курбачева О.М. Современные стратегии АСИТ больных поллинозом с гиперчувствительностью к пыльце трав. Росс. аллергол. журн., 2015, 4: 16–26.
17. Novembre E., Galli E., Landi F., et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 114(4): 851–857.
18. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organization Journal*, 2014; 7, p. 6.
19. Akdis M., Verhagen J., Taylor A. et al. Mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy Clin. Immunol., Int. J. World Allergy Org.* 2004, 16, 2: 63–69.
20. Кувшинова Е.Д. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии при поллинозах у детей. Автореф. канд. дисс. М., 2001, 24 с.
21. Kimihiro Okubo, Yuichi Kuroono, Keiichi Ichimura, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergology International*, 2017, 66: 205–219.
22. Ревякина В.А. Немедикаментозные методы защиты у детей с поллинозом. Эффективная фармакотерапия, 2013, 1 (20): 16–20.

Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00002

О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова

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

Актуальность. Эндонозальная провокационная проба с аллергеном (ЭПП) полезна для определения аллергена — причины возникновения симптомов при аллергическом рините (АР). В настоящее время проведение ЭПП не достаточно стандартизовано, есть также сомнения в высокой безопасности пробы.

Цель исследования. Оценка безопасности проведения ЭПП с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) у детей с АР и АР в сочетании с бронхиальной астмой (БА) в клинической практике.

Материалы и методы. Для анализа взяты случаи положительной ЭПП у 128 пациентов, 69 мальчиков (возраст от 5 до 15 лет, средний $9,2 \pm 1,7$) и 59 девочек (возраст от 5 до 17 лет, средний $11,6 \pm 2,1$), с АР или АР в сочетании с БА, с бытовой сенсибилизацией и с положительными кожными аллергопробами с КДП. Положительную ЭПП регистрировали по клиническим признакам и снижению пиковой скорости вдоха через нос на 20% от исходного и более. Протокол пробы включал введение в одну ноздрю контрольной жидкости, затем разведений аллергена в концентрации 10–4, затем 10–3, 10–2, 10–1 и цельного аллергена. Наблюдение после пробы включало контроль жалоб, нежелательных явлений, регистрацию потребовавшейся терапии и контрольную спирографию.

Результаты. В 128 случаях положительной ЭПП с КДП не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, системных реакций, бронхоспазма и случаев требования терапии выше стандартной. В одном случае у пациента в возрасте 13 лет возникла осиплость голоса на введение аллергена в разведении 10–2 через 2 минуты после постановки турунды. Реакция купирована цетиризином в течение 25 минут после приема. У всех пациентов реакции на аллерген полностью разрешились в течение 30 минут наблюдения после пробы.

Выводы. ЭПП с аллергенами КДП безопасна и может проводиться в амбулаторных условиях. Безопасно проведение ЭПП по отработанной градуированной методике с клинической и объективной инструментальной оценкой реакции на аллерген и наблюдением пациента после пробы.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, аллергический ринит, диагностика, дети, эндонозальная провокационная проба, безопасность.

Для цитирования: Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 15–22, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00002

Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00002

O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

ORCID 0000-0002-0854-1536

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

E-mail: o-tru@mail.ru

For correspondence:

Olga V. Trusova MD, PhD, Associate professor, Department of Therapy with the course on Allergy and Immunology, Pavlov University

ORCID 0000-0002-0854-1536

Address: L'va Tolstogo str. 6-8, Saint Petersburg, Russia

E-mail: o-tru@mail.ru

Relevance. Nasal allergen provocation test (NAPT) is useful for revealing the causative allergen in patients with allergic rhinitis (AR). Currently, NAPT is not sufficiently standardized, there is also doubt about its high safety.

Aim of the study. Safety assessment of NAPT with house dust mite (HDM) allergens in children with AR and AR in combination with bronchial asthma (BA) in daily clinical practice.

Materials and methods. For the analysis, cases of positive NAPT in 128 patients were taken: 69 boys (age 5 to 15 years, average 9.2 ± 1.7) and 59 girls (age 5 to 17 years, average 11.6 ± 2.1) with AR or AR in combination with BA, with positive skin prick tests with HDM. Positive NAPT was recorded according to clinical signs and a decrease in peak inspiratory flow rate through the nose at least 20% from baseline. The protocol of the test included the introduction of a control fluid into one nostril, then dilutions of the allergen 10–4, then 10–3, 10–2, 10–1, and the undiluted allergen. Post-trial follow-up included monitoring of complaints, adverse events, registration of required therapy, and control spirometry.

Results. In 128 cases of positive NAPT with HDM, there were no serious adverse events, systemic reactions, bronchospasm, and cases of treatment requirements higher than the standard. In 1 case, a patient aged 13 years had a voice hoarseness 2 minutes after the introduction of an allergen at a dilution of 10–2. The reaction was stopped with cetirizine within 25 minutes after administration. In all patients, reactions to the allergen were completely resolved within 30 minutes of observation after the test.

Conclusion. NAPT with HDM allergens is safe and can be performed on an outpatient basis.

It is safe to conduct NAPT according to a tested graduated method with a clinical and objective instrumental assessment of the reaction to an allergen and the observation of the patient after the test.

Key words: house dust mites, allergic rhinitis, diagnostics, children, nasal allergen provocation test, safety.

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergology and immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 15–22, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00002

Аллергологическая диагностика включает прицельный сбор анамнеза и выявление сенсибилизации (кожные пробы либо определение специфического иммуноглобулина Е (sIgE) в сыворотке крови) к подозреваемому по анамнезу аллергену [1].

В некоторых ситуациях на основании стандартной диагностики трудно сделать окончательные выводы. Эндоназальная провокационная проба с аллергеном (ЭПП) позволяет напрямую проверить реакцию слизистой оболочки носа на подозреваемый аллерген в контролируемых условиях [2, 3]. Нанесение аллергена на слизистую оболочку полости носа провоцирует аллергическую реакцию немедленного типа, и вызывает чихание, зуд, нарушение носового дыхания и ринорею [2]. Нередко появляются также симптомы со стороны глаз, в то время как системные реакции и крапивница нехарактерны [2]. Реакцию на аллерген можно оценивать на основании субъективных и объективных критериев [2].

Таким образом, ЭПП дает возможность доказать клиническую значимость подозреваемого аллергена у пациента [1]. ЭПП может показать причинность аллергена, когда это не удается сделать другими доступными методами и при расхождении данных начальной диагностики [4].

В настоящее время потребность в стандартизации проведения ЭПП не решена на международ-

ном уровне, в различных странах и разных лечебных учреждениях применяются разные протоколы проведения ЭПП [2].

В 2015 г. опубликован Позиционный документ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААЦИ) по проведению тестов *in vivo* [1].

В дальнейшем Рабочая группа по ЭПП ЛОР-секции ЕААЦИ (Task Force on the «Standardization on Nasal Allergen Challenges») в течение 2016–2018 гг. выработала основные показания к ЭПП, противопоказания, подготовку к проведению пробы, алгоритм проведения. К ключевым рекомендациям рабочей группы относятся билатеральное введение аллергена, применение стандартизованных аллергенов для диагностической цели, оптимально в форме дозирующего спрея. Систематизированы критерии положительной ЭПП. В 2018 г. по результатам работы Группы издан Позиционный документ ЕААЦИ [2], который составлен как руководство по проведению ЭПП в рутинной практике.

В научных исследованиях ЭПП используют как модель для изучения механизмов аллергических заболеваний и для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и противоаллергических препаратов [1].

В клинической практике потребность в прямом провокационном тесте появляется, если есть рас-

хождение данных анамнеза и выявленной сенсibilизации либо при отсутствии системной атопии у пациентов с клиникой АР (вариант локального аллергического ринита) [1, 4, 5, 6]. Важное показание к ЭПП — подтверждение роли аллергена при профессиональном АР [1].

Показания к проведению ЭПП в клинической практике [1, 2, 4, 5, 6, 7] при наличии у пациента симптоматики аллергического ринита:

- диагностика персистирующего и интермиттирующего АР;
- расхождение между анамнезом и результатами кожных проб или определения sIgE сыворотки крови;
- подтверждение роли аллергена для пациентов, которые игнорируют необходимость изменения стиля жизни (например, в отношении домашних животных);
- подтверждение диагноза при профессиональном рините;
- подтверждение этиологического диагноза АР в том случае, когда это невозможно другим способом;
- окончательное подтверждение причинной роли аллергена перед началом АСИТ либо выбор аллергена для лечения у полисенситизированных пациентов.

ЭПП — важнейший диагностический инструмент для назначения АСИТ. Пробу используют для определения показаний и аллергенной композиции АСИТ [1, 2, 8]. ЭПП с аллергеном убедительно подтверждает клиническую роль аллергена. Это выводит аллергодиагностику на уровень прецизионной медицины и позволяет лучше выбрать потенциальных ответчиков на терапию [9].

Противопоказания к проведению ЭПП [1, 2, 7] подразделяются на абсолютные, относительные и временные.

1. Абсолютные противопоказания:

- анафилаксия на данный аллерген;
- острый воспалительный процесс носа, придаточных пазух носа, полипоз носа;
- тяжелые сопутствующие заболевания (легких, сердца, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания);
- крайне высокий уровень сенсibilизации (тяжелая, неконтролируемая астма);
- системная иммуносупрессивная терапия;
- беременность.

2. Относительные противопоказания:

- возраст младше 5 лет по международным рекомендациям и младше 3 лет по российским [7], ограничения связаны с проблемами беспокойства и поведения ребенка во время пробы;
- отсутствие стандартизованных аллергенов для проведения ЭПП.

3. Временные противопоказания:

- острые аллергические реакции;
- вакцинация (рекомендуется отложить пробу на 1 неделю);
- острая вирусная или бактериальная инфекция (рекомендуется отложить пробу на 4 недели);
- хирургическое вмешательство в полости носа или придаточных пазух носа (рекомендуется отложить пробу на 6–8 недель);
- употребление алкоголя или табака (менее 24–48 часов перед пробой).

ЭПП с сезонными аллергенами проводят не менее чем через 4 недели после окончания сезона цветения. ЭПП с клещами домашней пыли (КДП), плесневыми, эпидермальными аллергенами можно проводить в любой месяц года, при условии, что симптомы АР не настолько резко выражены, чтобы затруднить интерпретацию теста.

Отмена препаратов, влияющих на результат пробы, не регламентирована в Позиционном документе 2018 г. В руководстве 2015 г. [1] указана необходимость отмены пероральных и топических антигистаминных препаратов (гистаминоблокаторов) — 72 часа; топических стероидов — 7 дней; кромогликата — 6 часов перед пробой.

Применение ЭПП в отечественных условиях ограничено не только из-за отсутствия единого стандарта, большое значение имеют время-затратность пробы и отсутствие коммерчески доступных стандартизированных наборов для проведения ЭПП (например, дозированных назальных спреев, которые обеспечивают высокую точность и большое удобство проведения теста). Также одной из основных трудностей, связанных с проведением ЭПП, являются сомнения в безопасности этого метода диагностики.

Международные согласительные документы подчеркивают, что ЭПП безопасна, в том числе для пациентов с астмой.

В официальном заявлении Всемирной аллергологической организации (WAO) «Риск и требования по безопасности при диагностических и лечебных манипуляциях в аллергологии», выпущенном в 2016 г., требования по обеспечению безопасности ЭПП следующие: пробу можно проводить как в стационаре, так и амбулаторно; необходимо наличие набора неотложной терапии в кабинете и доступность неотложной помощи в пределах 30 минут; наблюдение пациента в течение 30 минут после окончания пробы [3]. ЭПП должен проводить обученный персонал; желательно наличие в кабинете спирометра и кислорода. Необходимо наличие пероральных и инъекционных гистаминоблокаторов, стероидов пероральных и внутримышечных, бронхоспазмолитиков, адреналина, назальных деконгестантов [2].

Вероятность развития нежелательных явлений (НЯ) зависит от дозировки и способа введения аллергена в полость носа [3]. В качестве максимальной можно брать концентрацию аллергена, которая вызвала положительную кожную пробу, а начинать пробу с разведения вплоть до 1:1000 [3].

К местным НЯ относят резко выраженную заложенность носа и чрезмерную ринорею [3]. Встречаются описания зуда в горле, отека (описан как редкое НЯ, без уточнения локализации) при проведении пробы [1, 2]. Не исключена возможность развития бронхоспазма у пациента, при нарушении техники введения аллергена (если аллерген попадет в носоглотку и далее, в дыхательные пути) либо при превышении дозы аллергена [1, 3]. Введение аллергена в полость носа небулизацией и пипеткой менее безопасно, чем применение дозированного спрея или бумажного диска с аллергеном [3].

Системных реакций при проведении ЭПП не описано [3].

При анализе 11499 ЭПП, проведенных в 2005–2017 гг. у 518 детей и 5830 взрослых, в том числе у больных БА, были зарегистрированы лишь 4 локальных НЯ с полным разрешением симптоматики в течение 30 минут. Хорошая переносимость пробы отмечена в 99,97% случаев. Кроме того, отмечены высокая воспроизводимость ЭПП (97,32%) и отсутствие ложноположительных результатов [10].

В практике детских аллергологов Санкт-Петербурга ЭПП с пылевыми и бытовыми аллергенами применяется в условиях стационара и

амбулаторного приема более 40 лет. Безопасность ЭПП, отсутствие системных реакций во время пробы подчеркиваются в руководствах прошлого столетия [11]. Мы считаем основой высокой безопасности правильный отбор и допуск пациентов к пробе, методику проведения ЭПП, методику регистрации положительной пробы, наблюдение после проведения пробы.

Цель исследования: оценка безопасности проведения ЭПП с аллергенами КДП у детей с АР и АР в сочетании с БА, в реальной клинической практике, в зависимости от пола пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе городского детского аллергологического кабинета ГБУЗ Детской городской поликлиники № 44 города Санкт-Петербурга.

Критерии включения: у всех пациентов ЭПП с КДП проводили как финальный этап обследования по поводу бытовой аллергии, в том числе для решения вопроса о целесообразности назначения АСИТ с аллергенами КДП. К анализу были отобраны пациенты с положительной ЭПП.

В исследование включали мальчиков и девочек в возрасте от 5 до 17 лет. У всех пациентов был АР или АР в сочетании с БА, с бытовой сенсibilизацией и с положительными кожными аллергопробами с КДП.

Критерии исключения:

- противопоказания к ЭПП;
- невозможность отменить препараты, влияющие на результаты теста;
- невозможность допустить пациента к ЭПП в день исследования;
- тяжелое течение БА;
- неконтролируемое течение БА.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения; все пациенты до включения в исследование дали информированное согласие на проведение ЭПП по форме, утвержденной в учреждении.

Кожные аллергопробы (прик-тест) водно-солевыми экстрактами КДП (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [7].

Измерение пиковой скорости вдоха через нос (PNIF) проводили пикфлоуметром вдоха Clement Clarke In-Check Dial (Великобритания).

Спирометрию проводили с помощью пневмотахографа SpiroPro+, Jaeger (Германия) в соответствии с международными стандартами (с соблюдением сроков отмены препаратов бронхолитического действия, после 15-минутного отдыха, в положении сидя, с использованием носового зажима; для анализа из трех технически удовлетворительных попыток отбирали попытку с наибольшим объемом форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁, при этом второй по величине ОФВ₁ не должен был быть меньше, чем наилучший, более чем на 0,15 л.)

Для проведения ЭПП готовили разведения аллергенов КДП ex tempore. Смесь водно-солевых экстрактов *D. farinae* 6000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) и *D. pteronyssinus* 5000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) в соотношении 1:1, разводили последовательно разводящей жидкостью с получением концентраций 1:10 (10–1), 1:100 (10–2), 1:1000 (10–3), 1:10000 (10–4). Цельный аллерген также применялся в ЭПП, при отсутствии реакции на разведения.

Пациентов допускали к ЭПП при отсутствии противопоказаний (общеклинический осмотр, исключение острой текущей инфекции, исключение интеркуррентных заболеваний полости носа и ротоглотки, дыхательных путей), отсутствии симптомов БА, удовлетворительных данных спирометрии (ОФВ₁ не менее 90% от нормы, ОФВ₁/ФЖЕЛ не менее 80%).

Отмену препаратов: антигистаминных, антилейкотриеновых, топических назальных стероидов, назальных кромонов — проводили не менее чем за 14 дней до проведения ЭПП.

Методика проведения пробы: ЭПП проводили ступенчато, начиная с контрольной жидкости (разводящая жидкость, для исключения ложноположительного результата), далее разведение аллергена 10–4, 10–3 и т.д., заканчивая неразведенным экстрактом аллергена. 0,2 мл необходимой жидкости наносили на ватную турунду. Вводили ватную турунду в одну и ту же ноздрю на глубину 2–2,5 см. Время экспозиции составляло 3 минуты. Интервал между введениями — 10 минут. До и после введения выполняли переднюю риноскопию, оценивали жалобы, измеряли PNIF. При получении положительной реакции ЭПП останавливали. У пациентов с БА проводили спирометрическое исследование после окончания ЭПП.

Критериями положительной ЭПП служили: появление симптомов ринита (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд) и/или одностороннего конъюнктивита (гиперемия конъюнктивы, зуд, слезотечение) и/или падение PNIF на 20% или более от исходного [2].

Все пациенты с положительной ЭПП получали антигистаминные препараты в возрастной дозировке per os, а также туалет носа изотоническим солевым раствором. За пациентом устанавливалось наблюдение в течение 30 минут после ЭПП, а также проводился телефонный контакт в течение следующих 2-х дней для выявления возможной отсроченной реакции после ЭПП.

Для оценки безопасности ЭПП оценивали:

1. развитие НЯ, в том числе серьезных НЯ;
2. потребность в фармакотерапии выше стандартной.

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., USA). Проверяли нормальность распределения полученных результатов; данные с нормальным распределением представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm SD$); данные с другим типом распределения — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля Me [Q_{25} ; Q_{75}]. При сравнении результатов количественных показателей с нормальным распределением у пациентов до и после ЭПП использовали t-критерий Стьюдента; при непараметрических результатах — критерий Уилкоксона W. Неколичественные параметры в данной работе не оценивались.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включили 128 пациентов, прошедших ЭПП с КДП: 69 мальчиков (возраст от 5 до 15 лет, средний $9,2 \pm 1,7$) и 59 девочек (возраст от 5 до 17 лет, средний $11,6 \pm 2,1$).

Данные о наличии у пациентов БА и проводимой терапии БА приведены в таблице 1.

Из 128 пациентов с АР у 71 для проведения ЭПП были отменены препараты базовой терапии, что в 32% случаев привело к некоторому ухудшению течения АР. К проведению ЭПП допускали пациентов с АР, имеющих легкие и умеренные признаки текущего АР (незначительное затруднение носового дыхания за счет отека слизистой оболочки носа и/или не обильное слизистое отделяемое).

Таблица 1. *Бронхиальная астма и ее базисная терапия у пациентов, прошедших эндоназальную провокационную пробу с аллергеном, число детей, абс. (%)*

Число детей, n	Мальчики	Девочки
	39	26
БА легкая n / %	23 (58,9%)	16 (61,5%)
Без базисной терапии	6	3
Монтелукаст*	11	9
ИГКС	6	4
БА средней тяжести n / %	16 (41,0%)	10 (38,5%)
ИГКС*	7	4
ИГКС+ДДБА*	9	6

* Монтелукаст отменяли за 2 недели до проведения пробы.

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

ИГКС+ДДБА — комбинация ИГКС с длительно действующим бета-2-агонистом.

В таблицах 2, 3 приведены данные о пороге положительной пробы у пациентов, и некоторые параметры безопасности пробы.

Среди наблюдаемых симптомов положительной пробы были зарегистрированы ринорея (в 100% случаев), отечность слизистой оболочки носа с нарушением носового дыхания (84%), зуд (73%), чихание (32%), глазные симптомы (28%).

Снижение PNIF было отмечено у всех пациентов с положительной ЭПП: на 20–40% — у 75% пациентов, на 40% и более — у 22% пациентов, и тотальный отёк слизистой полости носа с падением PNIF до 0 л/мин — у 13% пациентов.

В одном случае у пациента мужского пола в возрасте 13 лет возникла осиплость голоса на введение аллергена в разведении 10–2, через 2 минуты

Таблица 2. *Данные о безопасности эндоназальной провокационной пробы с аллергенами клещей домашней пыли*

Число детей, n		Мальчики	Девочки
		69	59
Средний возраст, лет, M±SD		9,2±1,7	11,6±2,1
ОФВ ₁ (% от нормы) до ЭПП, M±SD		94,7±7,1	96,3±5,9
Доля положительных ЭПП, n (%)		100%	100%
Доля пациентов с положительным ответом на разные ступени ЭПП, n (%)	10 ⁻⁴	9 (13 %)	6 (10,2%)
	10 ⁻³	18 (26,1%)	14 (23,7%)
	10 ⁻²	30 (43,5%)	23 (38,9%)
	10 ⁻¹	6 (8,7%)	9 (15,3%)
	Цельный аллерген	5 (7,2%)	7 (11,9%)
ОФВ ₁ (% от нормы) после ЭПП, M±SD		94,4±5,6	94,7±4,2
Аускультативные изменения в легких		Не выявлены	Не выявлены

после постановки турунды. Реакция была купирована цетиризином в течение 25 минут после приема. Реакции бронхоспазма не были отмечены ни в одном случае. Полиорганные реакции с вовлечением более одной системы органов не отмечены ни в одном случае.

Все реакции на аллерген, отмеченные при проведении ЭПП, полностью разрешились в течение 30 минут наблюдения пациента после пробы. Все пациенты с положительной ЭПП получали медикаментозную терапию после пробы: промывание полости носа изотоническим

раствором натрия хлорида или морской соли и однократный прием цетиризина через рот в возрастной дозировке. Это стандартная практика нашего центра. Дополнительная терапия, выходящая за рамки описанной, включая бронхолитики, никому не потребовалась.

Отсроченные реакции в течение 12 часов после проведения ЭПП не отмечены ни в одном случае, что, вероятно, объясняется приемом цетиризина после положительной пробы и возобновлением базисной терапии АР после проведения ЭПП.

Таблица 3. *Сравнение средних значений объемов форсированного выдоха за первую секунду относительно возрастной нормы в подгруппах до и после проведения эндоназальной провокационной пробы*

Показатель	Мальчики	Девочки
ОФВ ₁ (% от нормы) до ЭПП, М±SD	94,7±7,1	96,3±5,9
ОФВ ₁ (% от нормы) после ЭПП, М±SD	94,4±5,6	94,7±4,2
p	0,68 (различия статистически не значимы)	0,54 (различия статистически не значимы)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании ЭПП с аллергенами КДП проводили детям, имеющим характерные для клещевой аллергии данные анамнеза и результаты аллергологического обследования, указывающие на клещевую аллергию. Полученные результаты полностью согласуются с мировыми данными о высокой безопасности ЭПП у детей с АР и БА — при условии проведения подготовленным персоналом, соблюдения протокола пробы, строгих условий допуска пациента к ЭПП.

Для оценки параметров безопасности применяли комплекс субъективных и объективных признаков, в том числе оценку функции внешнего дыхания у пациентов с БА.

Считаем важным для обеспечения высокой безопасности ЭПП все условия, но, в первую очередь, представленные выше принципы допуска пациента к пробе, протокол пробы, контроль положительной ЭПП.

Из методов нанесения аллергена на слизистую оболочку носа в мировой практике предпочитают назальный спрей, как наиболее простой в приме-

нении и надежный. Стандартная дозировка 50 мкл/доза вводится по 2 дозы в каждую ноздрию: 1 доза в сторону нижнего носового хода и 1 доза в направлении средней носовой раковины. Для снижения риска попадания аллергена на слизистую оболочку глотки и гортани пациенту рекомендуют перед введением спрея сделать глубокий вдох, а в момент введения аллергена задержать дыхание [2, 3]. В России отсутствуют коммерчески доступные аллергены для ЭПП в форме спрея, и в этой ситуации применение турунды приемлемо. Более того, отсутствие момента распыления / впрыскивания аллергена при использовании турунды повышает безопасность ЭПП. Мы использовали одностороннее введение турунды, так как двустороннее введение приводит к большему дискомфорту для пациента.

Большое значение мы придаем также разведению аллергена. В использованном протоколе минимальная концентрация аллергена, с которой начинали пробу, составила 1:10000 (10–4) — на порядки меньше, чем максимальное разведение по данным литературы [3, 4, 12]. При этом у ряда

пациентов (15 пациентов из 128 имевших положительную ЭПП — 12%), проба была положительной на этой минимальной концентрации, что и показывает целесообразность высоких разведений аллергена. Нарастивание концентрации в пробе велось не более чем с десятикратным увеличением концентрации. Оценка реакции на аллерген после каждого разведения включала, наряду с оценкой жалоб пациента и клинических симптомов ринита / конъюнктивита, объективные критерии (данные передней риноскопии и измерение PNIF).

ВЫВОДЫ

ЭПП с аллергенами КДП безопасна и может проводиться в амбулаторных условиях.

Для обеспечения высокой безопасности ЭПП с аллергенами необходимо соблюдать критерии допуска пациентов к проведению теста, в том числе с учетом знаний о факторах и кофакторах анафилаксии.

Безопасно проведение ЭПП по отработанной градуированной методике с клинической и объективной инструментальной оценкой реакции на аллерген и наблюдением пациента после пробы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Agache I., Bilo M., Braunstahl G.-J., Delgado L., Demoly P., Eigenmann P., et al. *In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests* // *Allergy*. 2015; 70: 355–365.
2. Augü J., Vent J., Agache I., Airaksinen L., Campo Mozo P., Chaker A. et al. *Position paper on the standardization of nasal allergen challenges* // *Allergy*. 2018; 73: 1597–1608.
3. Kowalski M.L., Ansotegui I., Aberer W., Al-Ahmad M., Akdis M., Ballmer-Weber B.K. et al. *Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement* // *The World Allergy Organization journal*. 2016; 9: 33.
4. Балаболкин И.И. *Современные подходы к проведению аллергенспецифической диагностики при аллергических заболеваниях у детей* // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2011. № 1 (24). С. 17–26.
5. Rondyn C., Blanca-Lopez N., Campo P., Mayorga C., Jurado-Escobar R., Torres M.J. et al. *Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy* // *Allergy*. 2018; 73: 905–915.
6. Rondyn C., Campo P., Salas M., Aranda A., Molina A., González M. et al. *Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial* // *Allergy*. 2016; 71: 1057–1061.
7. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний*. 2015. Доступно по: www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018.
8. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. *Подтверждение этиологического диагноза у детей с аллергией на клещей домашней пыли как необходимый этап при планировании курса аллергенспецифической иммунотерапии. Обзор литературы* // *Российский аллергологический журнал*. 2017; 6: 98–106.
9. Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B. et al. *Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* // *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 1347–1358.
10. Eguiluz-Gracia I., Testera-Montes A., González-Visiedo M., Pérez N., Ariza-Veguillas A., Salas M. et al. *Safety and reproducibility of Nasal Allergen Challenge* // *Allergy*. 2019; 00: 1– 10.
11. Зисельсон А.Д. *Поллиноз у детей* // Ленинград: Медицина, 1989. — 160 с.
12. Супрун Е.Н. *Аллергодиагностика* // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. № 1 (40). — С. 38–44.

Климатотерапия в лечении и реабилитации детей с бронхиальной астмой, осложненной повышенной метеочувствительностью

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00003

А.И. Уянаева¹, М.А. Хан¹, Ю.Ю. Тупицына¹, И.М. Чукина², Н.А. Лян^{1,3}, Г.А. Максимова⁴¹ ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия;² Санаторий «Вулан», г. Геленджик, Россия;³ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Россия;⁴ ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

Введение. Актуальной проблемой педиатрии является бронхиальная астма, характеризующаяся высокой распространенностью, способствующая формированию инвалидности и снижению качества жизни у детей. К возможным триггерам обострения заболевания относятся внешние биотропные погодные условия. В связи с чем необходимо изучение и разработка новых технологий коррекции и профилактики повышенной метеочувствительности у детей с бронхиальной астмой.

Цель. Изучить закономерности влияния биотропных погодных условий на течение БА у детей с повышенной метеочувствительностью и оценить эффективность метеокорректирующего влияния климатотерапии.

Материал и методы. Была проведена оценка биоклиматического потенциала территории санатория «Вулан» с учетом термического режима, биологического действия солнечной радиации, степени благоприятности погодных условий для проведения климатолечения. Степень чувствительности к биотропным погодным условиям и особенности проявления метеопатических реакций была изучена у 119 детей с БА в возрасте от 5 до 15 лет. Исследования проведены в сравнительном аспекте у двух групп детей: дети в основной группе (95 детей) в комплексном санаторно-курортном лечении получали процедуры дозированной климатотерапии; дети группы сравнения не получали климатотерапии.

Результаты. Установлена метеозависимость разной степени выраженности у всех детей. Погодообусловленные обострения у большинства детей развивались при формировании гипоксического эффекта атмосферы обусловленного гипертермией и высокой влажностью, условиями «духоты» и «перегрева», усилением симптомов заболевания, снижением физической активности, ухудшением психоэмоционального состояния детей, подтвержденное достоверным ($p < 0,05$) уменьшением значений теста САН в среднем по группе. Выявлено, что адекватные дозированные климато-процедуры оказывают позитивное влияние на клиническое течение заболевания, способствуют уменьшению тяжелых метеопатических реакций и увеличению процента их легких проявлений.

Заключение. Комплексное санаторно-курортное лечение с включением строго дозируемых климато-процедур (солнечных и воздушных ванн) является одним из возможных подходов к профилактике и коррекции погодообусловленных обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, климатотерапия, метеочувствительность, метеопрофилактика.

Для цитирования: Уянаева АИ, Хан МА, Тупицына ЮЮ, Чукина ИМ, Лян НА, Максимова ГА. Климатотерапия в лечении и реабилитации детей с бронхиальной астмой, осложненной повышенной метеочувствительностью. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 62 (3): 23-28, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00003

Climatotherapy in treatment and rehabilitation of children with bronchial asthma complicated with increased meteosensitivity

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00003

Для корреспонденции:

Уянаева Асият Ивановна, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»
ORCID: 0000-0002-6654-2289

Адрес: 105120, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53, Россия
E-mail: a.ujanaewa@yandex.ru

For correspondence:

Asiyat I. Ujanaeva, candidate of medical sciences, leading researcher of GAUZ «Moscow Center for research and practice in medical rehabilitation, restorative and sports medicine of Moscow Healthcare Department»

ORCID: 0000-0002-6654-2289

Address: 53/1, Zemlyanoy Val, 105120, Moscow, Russia
E-mail: a.ujanaewa@yandex.ru

A.I. Uyanaeva¹, M.A. Khan¹, Yu.Yu. Tupitsyna¹, I.M. Chukina², N.A. Lyan^{1,3}, G.A. Maksimova⁴

¹ Moscow Scientific Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Healthcare, Moscow, Russia;

² Sanatorium «Vulan», Gelendzhik, Russia;

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁴ GBU «Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health», Moscow, Russia

Introduction. A topical problem in pediatrics is bronchial asthma, which is characterized by a high prevalence, contributing to the formation of disability and a decrease in the quality of life in children. Possible triggers for exacerbation of the disease include external biotrophic weather conditions. In this connection, it is necessary to study and develop new technologies for the correction and prevention of increased meteosensitivity in children with bronchial asthma.

Purpose. To study the regularities of the influence of biotrophic weather conditions on the course of asthma in children with increased meteosensitivity and to assess the effectiveness of the meteorological influence of climatotherapy.

Materials and methods. An assessment was made of the bioclimatic potential of the territory of the Vulkan sanatorium, taking into account the thermal regime, the biological effect of solar radiation, the degree of favorable weather conditions for carrying out climatotherapy. The degree of sensitivity to biotrophic weather conditions and the features of manifestation of meteopathic reactions were studied in 119 children with asthma at the age of 5 to 15 years. The studies were carried out in a comparative aspect in two groups of children: children in the main group (95 children) in complex spa treatment received dosed climatotherapy procedures; children of the comparison group did not receive climatotherapy.

Results. The meteorological dependence of varying severity was found in all children. Weather-related exacerbations in most children developed during the formation of the hypoxic effect of the atmosphere caused by hyperthermia and high humidity, conditions of "stuffiness" and "overheating", increased symptoms of the disease, decreased physical activity, deterioration of the psychoemotional state of children, confirmed by a significant ($p < 0.05$) decrease in values SAN test on average for the group. It was revealed that adequate metered climatic procedures have a positive effect on the clinical course of the disease, contribute to a decrease in severe meteopathic reactions and an increase in the percentage of their mild manifestations.

Conclusion. Complex spa treatment with the inclusion of strictly metered climatic procedures (sun and air baths) is one of the possible approaches to the prevention and correction of weather-related exacerbations.

Key words: bronchial asthma, children, climatotherapy, meteosensitivity, meteorological prophylaxis.

For citation: Uyanaeva AI, Khan MA, Tupitsyna YY, Chukina IM, Lyan NA, Maksimova GA. Climatotherapy in treatment and rehabilitation of children with bronchial asthma complicated with increased meteosensitivity. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 23-28, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00003

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма (БА) относится к наиболее частым хроническим заболеваниям детского возраста во всех развитых странах. В России по данным эпидемиологических исследований распространенность среди детей и подростков составляет более 12%, что часто является причиной инвалидизации и приводит к снижению качества жизни [1, 2]. Симптомы и обострения БА провоцируются многочисленными триггерами, при этом возможная триггерная роль погодных и климатических факторов не принимается во внимание, между тем у 62–64% детей причиной обострения предположительно являются внешние биотропные погодные условия [3, 4, 5]. В литературе недостаточно освещены вопросы механизмов формирования повышенной метеочувствительности у детей, которая приводит к прогрессированию бронхообструктивного и бронхогиперреактивного синдромов и снижает эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий [6, 7, 8, 9]. Для коррекции и про-

филактики повышенной метеочувствительности у детей с БА необходимо совершенствование имеющихся и разработка новых немедикаментозных методов, которые традиционно используются в санаторно-курортном лечении. Для успешной реализации этих задач целесообразно использовать благоприятные климатические условия курортных местностей, а также периоды года с комфортными погодными условиями в привычном климате для включения в комплексные программы лечения методов дозированной климатотерапии.

Цель: изучить закономерности влияния биотропных погодных условий на течение БА у детей с повышенной метеочувствительностью и оценить эффективность метеокорректирующего влияния климатотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе санатория «Вулан» (Геленджик) по договору о научном сотрудничестве. Для проведения дозированной климатотера-

пии необходима суммарная оценка как кратковременных влияний конкретных метеорологических условий, так и более длительного влияния климато-погодных условий на организм детей с БА, чтобы исключить нежелательные ответные реакции. Для этого была проведена оценка биоклиматического потенциала территории санатория «Вулан» с учетом термического режима, биологического действия солнечной радиации, степени благоприятности погодных условий для проведения климатолечения [10, 11]. Ежедневный мониторинг всех метеорологических параметров, включая содержание кислорода в приземном слое атмосферы, проводился с помощью автоматизированного медико-метеорологического комплекса (АММК). В состав АММК входят датчики фиксации всех показателей за 8 сроков наблюдения (0, 3, 6, 12, 15, 18 и 21 час) в 10-минутном режиме, отражающих фактическое состояние погоды на территории санаторно-курортного комплекса. В медико-метеорологической оценке погоды отображаются условия термического комфорта и радиационного режима по показателям эквивалентно-эффективной (ЭЭТ) и радиационно-эквивалентно-эффективной (РЭЭТ) температуре, что позволяет определить зоны комфорта, выявить наиболее оптимальные параметры и дозировки воздушных и солнечных ванн, которые были бы адекватными и не нагрузочными для детского организма.

Степень чувствительности к биотропным погодным условиям и особенности проявления метеопатических реакций была изучена у 119 детей с БА в возрасте от 5 до 15 лет. Критериями включения были: подтвержденный диагноз БА легкой или средней степени тяжести, частично контролируемое течение заболевания (информированное согласие на включение в исследование у родителей было получено). Для выявления характера и степени тяжести метеопатических реакций, а также для оценки адаптационных перестроек, дети совместно с родителями заполняли анкеты и ежедневные дневники самонаблюдения. Метеочувствительными считались дети, у которых ухудшение самочувствия совпадало с формированием биотропных погодных условий в более 60% случаев. В результате все дети были включены в группу метеочувствительных, у них четко прослеживалось нарастание симптомов ухудшения состояния при резких колебаниях одного или нескольких метеорологических параметров.

Исследования проведены в сравнительном аспекте у двух групп детей: 1 группа (95 человек) — в комплекс санаторно-курортного лечения которых были включены процедуры дозированной климатотерапии; 2 группа (24 человека) — которым по той или иной причине климатотерапия не назначалась. С учетом периода акклиматизации и адаптации к новым непривычным для ребенка климатическим условиям климатопродур назначались через 5–7 дней и только по щадящему режиму.

Для оценки метеокорректирующего действия климатопродур, включенных в комплекс санаторно-курортного лечения, детям наряду с общеклиническими проводили специальные методы исследования. Функцию внешнего дыхания (ФВД) определяли методом спирометрии на спироанализаторе японской фирмы «FuKuda» по общепринятой методике (Магазанник Н.А., 1973; Кузнецова В.К., 1980) с анализом жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 сек., индекса Тиффно (ОФВ/ФЖЕЛ), а также пиковой (ПСВ) и мгновенной скорости воздушного потока на уровне 25, 50, 75% ФЖЕЛ. Для оценки субъективного самочувствия, активности, настроения использовался психологический тест САН (самочувствие, активность, настроение) (Доскин В.А.), на который дети отвечали с помощью родителей. Все исследования проводились до и после курса лечения.

Результаты исследования были проанализированы с использованием методов вариационной статистики на основе компьютерной программы STATISTICA. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента (различия считали достоверными при значении $p < 0,05$).

Методы климатотерапии включали дозированные солнечные и воздушные ванны, которые назначались с учетом характера и тяжести заболевания, а также исходя из степени закаленности и адаптационных возможностей ребенка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анкетного и динамического клинико-метеорологического исследования прибывающих на лечение в санаторий «Вулан» метеозависимость разной степени выраженности отмечалась у всех детей. Преобладающими по частоте были реакции средней степени тяжести (41,2%) и легкие

Рисунок 1. Частота развития метеопатических реакций у детей с БА при аномальных колебаниях погодных условий (%)



Примечание:

* условия термического дискомфорта с пониженным содержанием кислорода;

** резкое понижение температуры и высокое атмосферное давление.

(26,9%). У 30 детей (31,9%) проявления метеопатических реакций носили тяжелый характер, адаптационный период у них был более длительный от 5 до 7–8 дней. Частота метеочувствительности увеличивалась с возрастом (8–14 лет), что, по-видимому, связано с физиологической перестройкой адаптационных механизмов организма, а также нарастанием тяжести БА. Дети четко (совместно с родителями) отмечали отрицательное влияние каждого погодного фактора (рисунок 1).

Погодообусловленные обострения у большинства детей развивались при формировании гипоксического эффекта атмосферы обусловленного гипертермией и высокой влажностью, условиями «духоты» и «перегрева» (в этих случаях парциальная плотность кислорода снижалась почти на 78 г/м^3), что сопровождалось усилением симптомов заболевания, снижением физической активности, ухудшением психоэмоционального состояния детей, подтвержденным достоверным ($p < 0,05$) уменьшением значений теста САН в среднем по группе. Метеопатические реакции чаще всего наблюдались в день резких изменений погодных условий (46,2%), у 32,8% — за день и у 21% детей эти реакции сохранялись и в последующие 1–2 дня.

Проведенные исследования подтверждают общую высокую чувствительность детей с БА к неблагоприятным погодным условиям и формированию у них метеозависимости, которая снижает эффективность традиционных методов лечения и ухудшает качество жизни. Одним из возможных и перспективных методов профилактики и коррекции проявлений метеозависимости, является использова-

ние благоприятных рекреационных возможностей курортов, различных климатических факторов и особенностей климата курортной местности. Исключительно благоприятные биоклиматические возможности, высокая повторяемость комфортных погодных условий летнего периода (82%) позволяет включать в программы санаторно-курортного лечения методы климатотерапии, с мая по сентябрь включительно. При назначении детям климато-оздоровительного режима необходимо, чтобы дети прошли безболезненно адаптацию и акклиматизацию в течение 5–7 дней, климатолечение проводилось под контролем медицинского персонала.

Исследования метеопрофилактического действия климатопроедур проведены в сравнительном аспекте у двух групп детей: 1 группа (95 детей) получала санаторно-курортное лечение с включением строго дозированных методов климатотерапии, 2 группа (24 ребенка) получала традиционное санаторно-курортное лечение, которым по тем или иным причинам методы климатотерапии были противопоказаны. Воздушные ванны детям с 5 до 11 лет назначались только по падающему режиму при ЭЭТ не ниже $21,0^\circ\text{C}$ и не выше 23°C (условия термического комфорта), при этом холодная нагрузка составляла 5 ккал/м^2 при первых 3 процедурах с постепенным увеличением к концу лечения до 20 ккал/м^2 . Детям старшего возраста (11–15 лет) после первых 5 процедур лечение проводили по падающе-тренирующему режиму при ЭЭТ не ниже 19°C доводя дозировку до 30 ккал/м^2 к концу лечения. Поскольку ультрафиолетовая радиация является биологически самой активной частью солнечного света и может вызывать нежелательные ответные реакции у детей, процедуры гелиотерапии начинали с определения индивидуальной биодозы, а также после предварительных воздушных ванн (3–5 процедур). Солнечные ванны также назначались по падающему режиму при РЭЭТ не ниже 21°C и не выше 25°C , детям старшего возраста — по падающе-тренирующему при РЭЭТ не ниже 19°C и не выше 25°C . При проведении процедур учитывались субъективные ощущения детей (холодно, комфортно, тепло, жарко). При высоких температурах воздуха, формировании условий «духоты» и «перегрева» (ЭЭТ $\geq 25^\circ\text{C}$) проведение климатотерапии ограничивалось или же отменялось, чтобы избежать отрицательных реакций. Курс лечения в среднем составил 16–18 процедур.

Таблица 1. Изменение степени метеопатических реакций у детей с БА

Степень метеочувствительности	Процедуры климатотерапии		Без климатотерапии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Реакции легкой степени	25 (26,3%)	61 (64,2%)	4 (16,6%)	8 (33,4%)
Реакции средней степени	45 (47,4%)	23 (24,2%)	7 (29,2%)	5 (20,8%)
Тяжелые реакции	25 (26,3%)	11 (11,6%)	13 (54,2%)	11 (45,8%)

Таблица 2. Динамика показателей ФВД ($M \pm m$) у детей с БА

Показатели ФВД в % к должным величинам	С применением климатопроедур (n=95)		Без климатопроедур (n=24)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ФЖЕЛ	99,25±3,07	103,67±5,59	98,64±2,69	99,26±2,14
ОФВ ₁	99,73±2,39	101,22±3,33	98,64±2,24	99,04±2,24
ПСВ	84,57±2,36	88,23±2,66*	84,44±2,04	85,24±2,75
МОС ₂₅	90,66±2,35	97,67±2,67*	86,07±2,52	86,29±2,57
МОС ₅₀	80,76±2,23	85,27±2,55*	81,07±2,08	82,51±2,24
МОС ₇₅	70,79±2,45	76,44±2,82*	71,64±2,59	72,44±2,08

Примечание: * — $P < 0,05$.

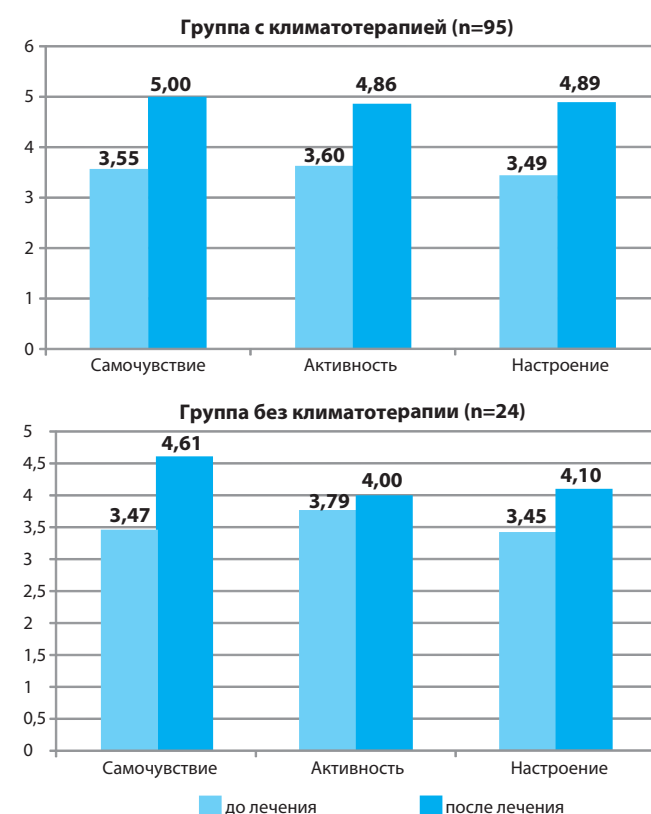
Под влиянием санаторно-курортного лечения с включением дозированной климатотерапии была выявлена выраженная положительная динамика проявлений повышенной метеочувствительности и изменение тяжести метеопатических реакций (таблица 1).

Учитывая, что метеопатические реакции, развивающиеся при биотропных погодных условиях, чаще всего были симптомами обострения основного заболевания, можно сделать вывод, что адекватные, точно дозированные климатопроедуры, включенные в программы санаторно-курортного лечения, оказали позитивное влияние на клиническое течение, способствуют уменьшению тяжелых метеопатических реакций и увеличению процента их легких проявлений. В группе детей с БА, где климатолечение не применялось достоверных положительных изменений не наблюдалось.

Клиническая эффективность санаторно-курортного лечения с включением методов климатотерапии подтвердилась и положительной динамикой показателей ФВД (таблица 2).

Под влиянием курортного лечения с включением методов климатотерапии выявлено улучшение

Рисунок 2. Динамика дифференцированной самооценки по тесту САН детей с БА до и после климатолечения (в баллах)



проходимости респираторного тракта, повышение ОФВ₁ на уровне крупных, средних и мелких бронхов (МОС25,50,75) у более половины (50%) детей с БА исходно имевших нарушение бронхиальной проходимости. У детей, в программы лечения которых не включалась дозированная климатотерапия, также отмечалась тенденция к улучшению этих показателей, но они были менее выраженными. Курортно-климатическое лечение обусловило улучшение психологической адаптации детей, но высоко достоверные результаты отмечались в группе, получавших дозированные солнечные и воздушные ванны (рисунок 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Погодно-метеорологические условия являются факторами риска и способствуют возникновению метеопатических реакций, которые снижают

эффективность лечебных мероприятий и ухудшают качество жизни детей с БА. Строго дозируемые климатопродюцеры (солнечные и воздушные ванны), включаемые в программы санаторно-курортного лечения, являются одним из возможных подходов к профилактике и коррекции погодобусловленных обострений, так как имеют патогенетическую направленность и способствуют повышению адаптационных возможностей, неспецифической резистентности организма и его устойчивости к неблагоприятным воздействиям внешней среды. Значимым эффектом применения в лечебно-профилактических целях методов климатотерапии является механизм последствия, который выражается улучшением функциональных резервов и эмоционального статуса детей, который проявляется после санаторно-курортного лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Под ред. Н.А. Геппе и др. — 5-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ООО «Оригинал-макет», 2017. 160 с.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Значение современных руководств в улучшении мониторинга и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор). Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; Т. 16, №3. С. 165–168.
3. Уянаева А.И., Тутицына Ю.Ю., Чукина И.М., Максимова Г.А. Современные технологии оценки климата и погоды с целью оптимизации методов климатотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2016; 2 (45). С. 20–24.
4. Поважская Е.Л., Саралинова Г.М., Тойчиева Ф.М., Ниязбекова Э.А. Влияние различных типов погоды на функцию внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; № 3. С. 15–17.
5. Уянаева А.И., Тутицына Ю.Ю., Рассулова М.А. и др. Влияние климата и погоды на механизмы формирования повышенной метеочувствительности (обзор). Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; Т. 93, № 5. С. 53–57.
6. Айрапетова Н.С., Бадалов Н.Г., Уянаева А.И., Рассулова М.А. Влияние климато-погодных факторов на формирование метеопатических реакций у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Вестник восстановительной медицины. 2010; № 5. С. 26–29.
7. Журавская Н.С., Шакирова О.В., Деркачева Л.Н., Кобзарь О.Г. Лечение и реабилитация пульмонологических больных с применением климатических факторов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2005; № 1. С. 49–53.
8. Айрапетова Н.С., Уянаева А.И., Тутицына Ю.Ю., Антонович И.В. Роль климатотерапии в комплексном санаторно-курортном лечении пациентов с неспецифическими заболеваниями органов дыхания. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016; Т. 93, № 5. С. 43–52.
9. Хан М.А., Разумов А.Н., Корчажская Н.Б., Погонченкова И.В. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии. М., «ГЭОТАР-МЕДИА», 2018. С. 399.
10. Смирнова С.А. Биоклиматический паспорт лечебно-оздоровительной местности. Методические рекомендации № 96/226. М., 1997.
11. Крамских В.Я., Бутыева И.В. Режимы облучений суммарной и рассеянной солнечной радиации. Методические рекомендации. 1989. 24 с.

Современные представления о применении антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в лечении бронхиальной астмы у детей

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00004

Э.В. Чурюкина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия

Несмотря на лечение бронхиальной астмы (БА), в соответствии с современными рекомендациями, ингаляционными кортикостероидами в качестве монотерапии или в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами, по крайней мере у 40% пациентов не удается достигнуть контроля заболевания. Антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий (через жидкостный ингалятор Респимат) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества в качестве дополнительной стратегии достижения контроля БА. В статье освещены фармакологические свойства Тиотропия, механизм его действия при астме. Представлены результаты собственного исследования автора по применению Тиотропия у детей 6–11 лет с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, антихолинергический препарат длительного действия, Тиотропий.

Для цитирования: Чурюкина ЭВ. Современные представления о применении антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в лечении бронхиальной астмы у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 62 (3): 29-38, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00004

Current views on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in the treatment of bronchial asthma among children

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00004

E. V. Churyukina

Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia
Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Despite treatment of bronchial asthma, in accordance with current recommendations, inhaled corticosteroids as monotherapy or in combination with long-acting β_2 agonists, at least 40% of patients fail to achieve disease control. The long-acting anticholinergic drug Tiotropium (through a liquid inhaler Respimat) is recommended for use in adults and children over 6 years of age by experts from GINA, the Russian respiratory society and the Pediatric respiratory society as an additional strategy for achieving bronchial asthma control. The article highlights the pharmacological properties of Tiotropium and its mechanism of action in asthma. The results of the author's own research on the use of Tiotropium in children 6–11 years of age with moderate and severe bronchial asthma in real clinical practice are presented.

Key words: bronchial asthma, anticholinergic medication long-acting, Tiotropium.

Для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИИАиП, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар
Адрес: 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Башкирская, д. 4/1, кв. 9
E-mail: echuryukina@mail.ru

For correspondence:

Ella V. Churyukina, candidate of medical sciences, head of the Department of allergic and autoimmune diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-don, associate Professor of the Department of clinical immunology, allergology and laboratory diagnostics Kuban State Medical University, Krasnodar

Address: 4/1 Bashkirskaia str., ap. 9, Rostov-on-don, 344068, Russia

E-mail: echuryukina@mail.ru

For citation: Churyukina EV. Current views on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in the treatment of bronchial asthma among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 29-38, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00004

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и преходящими симптомами. Астмой страдают примерно 360 миллионов человек во всем мире [1]. Это самое распространенное хроническое заболевание детского и подросткового возраста [2]. Не менее 40% больных продолжают испытывать симптомы и обострения, несмотря на лечение ингаляционными кортикостероидами (ИКС) в виде монотерапии или в сочетании с длительно действующими бета-2-адреномиметиками (ДДБА) [3–5]. Частые обострения увеличивают стоимость лечения и ассоциируются с повышенным риском развития персистирующей астмы у детей [6–7]. Поэтому основными целями терапии астмы, особенно в этой возрастной группе, являются снижение частоты обострений и достижение контроля симптомов заболевания.

Как и у взрослых, самыми эффективными препаратами первой линии для лечения астмы у пациентов детского и подросткового возраста, считаются ИКС. Они показаны для лечения детей и подростков с персистирующей астмой, в том числе в сочетании с другими противоастматическими препаратами, назначаемыми в рамках поэтапного увеличения объема терапии в тех случаях, когда ИГКС не позволяют добиться желаемого контроля симптомов или обострений [1, 8].

В соответствии со стратегией лечения БА, изложенной в переработанном докладе рабочей группы Глобальной инициативы по бронхиальной астме (версия 2019 г.), согласно резолюции Российского респираторного общества (2014), Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий 5 мкг/сут. через ингалятор, содержащий раствор, рекомендован в качестве дополнительной терапии БА у взрослых и детей с 6 лет. Согласно резолюции Совета экспертов Педиатрического респираторного общества (2017) рекомендуется добавить Тиотропий в дозе 5 мкг/сут. к базисной (контролирующей) терапии среднетяжелой и тяжелой БА у детей и подростков

в возрасте 6 лет и старше, у которых не достигается контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинацией ИГКС/ ДДБА в средних/высоких дозах [9]. Добавление Тиотропия к терапии БА, включающей ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.) [9–10]. Тиотропий сопоставим с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) по бронхолитическому эффекту, при этом тиотропий оказывает бронхопротективное действие у пациентов со следующими особенностями заболевания или триггерными факторами: воздействие табачного дыма (активное или пассивное курение), обострения, вызываемые респираторными вирусными инфекциями, постнагрузочный бронхоспазм, признаки вегетативной дисфункции, выраженные ночные симптомы [9]. Оценку эффективности тиотропия следует проводить не ранее чем через 3 месяца от начала терапии [9].

Основные принципы назначения фармакотерапии при БА, изложенные в международных рекомендательных документах и поддерживаемые во многих странах мира, показаны на рисунке, на котором отражены последние изменения рекомендаций по терапии БА (GINA, 2019 г.) [1]. Так, предпочтительной контролирующей терапией (для предотвращения обострений и контроля симптомов) являются следующие ступени: шаг 1 — низкие дозы ИГКС-формотерол по требованию; шаг 2 — ежедневные низкие дозы ИГКС или низкие дозы ИГКС-формотерол по требованию; шаг 3 — низкие дозы ИГКС/ДДБА; шаг 4 — средние дозы ИГКС/ДДБА; шаг 5 — высокие дозы ИГКС/ ДДБА; направить на фенотипическую оценку $\pm$ дополнительная терапия, например: Тиотропий, анти-IgE, анти-ИЛ5/5R, анти-ИЛ4R. Другая контролирующая терапия включает: шаг 1 — низкие дозы ИГКС, применяемые при каждом приеме КДБА; шаг 2 — антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) или низкие дозы ИГКС, применяемые при каждом приеме КДБА; шаг 3 — средние дозы ИГКС или

Стратегия лечения бронхиальной астмы GINA 2019 у взрослых (≥18 лет), подростков (12–17 лет) и пациентов детского возраста (6–11 лет)

Адаптировано автором из "Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019." Available from: www.ginasthma.org

Варианты медикаментозной терапии бронхиальной астмы:
Коррекция терапии в виде перехода на ступень вверх или
вниз для конкретного пациента



Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (for adults and children older than 5 years). Обновление 2019 года. Доступно здесь. Дата последнего просмотра: июль 2019 года. © 2019, Глобальная инициатива по бронхиальной астме, переиздано с разрешения.

Для детей в возрасте 6–11 лет предпочтительной терапией на Ступени 3 являются низкие дозы ИГКС-ДДБА или средние дозы ИГКС.

* Использование вне зарегистрированных показаний; данные только для будесонида-формотерола (буд-форм);

** Использование вне зарегистрированных показаний; отдельные ингаляторы или их комбинация ИГКС и КДБА;

*** Рассмотреть добавление сублингвальной иммунотерапии с антигенами клеща домашней пыли (СЛИТ КДП) у сенситизированных пациентов с аллергическим ринитом и ОФВ1 >70% от должных значений;

**** Низкие дозы ИГКС-форм служат препаратом для купирования симптомов для пациентов, которым в качестве поддерживающей и купирующей терапии назначены буд-форм или беклометазона дипропионат-формотерол (БДП-форм).

низкие дозы ИГКС + АЛТР; шаг 4 — высокие дозы ИГКС, дополнительно Тиотропий или дополнительно АЛТР; шаг 5 — добавить низкие дозы пероральных кортикостероидов (ПКС), но учитывать побочные эффекты.

Надо отметить, что в Российской Федерации Федеральные клинические рекомендации (2018 г.) предлагают использовать включение антихолинэргического препарата длительного действия Тиотропия на 3-й ступени: низкие дозы ИГКС + Тиотропия бромид*. Стратегия одобрена в РФ у взрослых в 2014 г., у детей в 2017 г.

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Важность холинергических сигналов в патофизиологии БА хорошо известна. Парасимпатическая нервная система составляет важную часть

нейрогенного механизма, контролирующего тонус гладких мышц [10]. Стимуляция парасимпатических нервов приводит к бронхоконстрикции, вазодилатации, гиперсекреции слизистых желез [11]. Все эти эффекты осуществляются через мускариновые рецепторы [12] опосредованно эндогенным нейротрансмиттером холинэргических нервных окончаний — ацетилхолином (Ацх). Из известных в настоящее время 5 типов мускариновых рецепторов (M₁–M₅) лишь M₁, M₂ и M₃ обнаружены в дыхательных путях человека [13]. M₁-рецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических к постсинаптическим волокнам; M₂-рецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах; M₃-рецепторы представлены на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секретор-

* Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов с 6 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС/ДДБА.

ные клетки). Активация M_1 - и в особенности M_3 -рецепторов Ацх стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и вызывает бронхоконстрикцию [14–15]. Напротив, M_2 -рецепторы являются ауторецепторами и их активация по механизму обратной связи приводит к подавлению высвобождения Ацх из холинергических волокон, расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [11]. Передача сигналов от M_3 -рецептора также приводит к воспалению и ремоделированию дыхательных путей [11]. В дыхательных путях человека максимальная плотность M_3 -рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях, поэтому парасимпатическая иннервация контролирует тонус, главным образом, центральных отделов бронхиального дерева [16]. На долю центральных бронхов приходится примерно 90% от общего сопротивления дыхательных путей. Поэтому даже незначительное изменение тонуса центральных бронхов может привести к существенному изменению общего сопротивления дыхательных путей [17].

При этом ряд факторов могут вызывать повреждение или вовсе устранение M_2 -рецепторов, что может приводить к дополнительному усилению

фоне гиперинфляции, при постнагрузочном бронхоспазме, вегетативной дисфункции [19–20].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТИОТРОПИЯ БРОМИДА И ЕГО МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРИ БА

Тиотропий является представителем II поколения антихолинергических препаратов. Тиотропий блокирует действие Ацх на гладкие мышцы бронхов, ингибируя их сокращение. Преимуществами Тиотропия перед другими антихолинергическими препаратами служат его высокая специфическая селективность и сродство с мускариновыми рецепторами. Его сродство с M -рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромид (см. таблицу 1, 2) [21]. Связываясь со всеми тремя типами M -рецепторов, Тиотропия бромид быстро высвобождается из связи с M_2 , что позволяет считать его селективным по отношению к M_1 - и M_3 -рецепторам, диссоциация связи с которыми медленная, что и определяет длительность его действия (более 24 часов) [21]. У Тиотропия $T_{1/2}$ связи с M_1 - и M_3 -рецепторами составляет 14,6 и 34,7 ч соответственно, а для M_2 -рецепторов эта величина составляет лишь 3,6 ч [21, 22] (см. таблицу 1) [21, 22].

Таблица 1. Связывание и диссоциация Тиотропия и Ипратропия с M -рецепторами [21, 22]

Субтипы M -рецепторов	KD (nM)		$T_{1/2}$ (часы)	
	Тиотропиум	Ипратропиум	Тиотропиум	Ипратропиум
M_1	0,04	0,18	14,6	0,11
M_2	0,02	0,20	3,6	0,035
M_3	0,01	0,20	34,7	0,26

Примечание: KD — константа диссоциации (мера аффинности к рецепторам),
 $t_{1/2}$ — время полужизни диссоциации от рецептора (Disse B. и соавт., 1999).

парасимпатической бронхоконстрикции, то есть к повышенному высвобождению Ацх. Ими могут быть нейраминидаза вирусов, интерфероны, медиаторы эозинофилов, irritants (табачный дым) [18]. Кроме этого, надо помнить, что повышенная активность парасимпатической нервной системы усиливается в ночное время, при ГЭРБ, а также у детей первых лет жизни (функциональное преобладание M -рецепторов в дыхательных путях), у пожилых, курящих, при тяжелой БА на

Медленная диссоциация с M_1 - и M_3 -рецепторами обуславливает длительность действия тиотропия (24 ч) и возможность его применения 1 раз в сутки, что значительно повышает приверженность пациентов лечению.

При этом эффект препарата развивается достаточно быстро, что обусловлено преимущественно местным (дыхательные пути), а не системным действием [22]. После ингаляции примерно 20% дозы препарата достигает легких [24]. Низкая степень

Таблица 2. *Свойства антихолинергических препаратов [23]*

Препарат	Начало действия, мин	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Ипратропиум	5-30	60-120	4-8
Тиотропиум	30-60	120-360	>24

всасывания со слизистой оболочки дыхательных путей (менее 20%) обеспечивает Тиотропию достаточно высокую безопасность, обусловленную низким риском развития системных побочных эффектов [21].

Помимо снижения тонуса бронхов Тиотропий уменьшает продукцию слизи в дыхательных путях; уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц; оказывает противовоспалительный эффект [25–27]. Противовоспалительный эффект Тиотропий демонстрирует в отношении как эозинофильного, так и нейтрофильного воспаления [27]. Как показывают исследования, Тиотропий редуцирует уровень Th2-цитокинов и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном (яичным овальбумином) [28, 29], уменьшает цитокиновую продукцию и аккумуляцию нейтрофилов, провоцируемых контактом с табачным дымом [29]. Таким образом, механизм действия Тиотропия бромида при БА заключается не только в ингибировании M_3 -рецепторов в дыхательных путях, расслаблении гладкой мускулатуры и снижении бронхиальной гиперреактивности, но и в противовоспалительном влиянии и уменьшении ремоделирования бронхов [30].

Для доставки Тиотропия в дыхательные пути разработан жидкостный ингалятор Респимат. Достоинством этого ингаляционного устройства является простая ингаляционная техника, хорошая координация (не требуется синхронизации вдоха или особого маневра, доступна детям с 6 лет), которая обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути. Двигаясь медленно, частицы аэрозоля Тиотропия в ингаляторе, содержащем раствор, чаще избегают столкновения с задней стенкой глотки и языком, что снижает депозицию препарата в полости рта и глот-

ки, вследствие чего значительно увеличивается его легочная депозиция [31]. При этом около 55% дозы Тиотропия в жидкостном ингаляторе Респимат выделяется в виде частиц диаметра (1–5 мкм), что также обеспечивает высокую легочную депозицию [32].

Нами было проведено наблюдательное, проспективное исследование (без контрольной группы) [33], результаты которого были доложены в формате постерного доклада на ЕААСИ 2019 г., в Лиссабоне.

Целью нашей работы являлась оценка функционального состояния детей с БА после лечения Тиотропием в ингаляторе, содержащем раствор, в течение 3 месяцев в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 12 детей в возрасте 6–11 лет, страдающих персистирующей БА среднетяжелого и тяжелого течения, нуждающихся в коррекции базисной терапии (отсутствие контроля БА по критериям GINA 2019), соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Все пациенты имели недостаточный контроль БА при монотерапии ИГКС в средних/высоких дозах или комбинации ИГКС/ДДБА в средних/высоких дозах. Этим пациентам добавляли Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор (Респимат), в дозе 5 мкг/сут. (2 вдоха по 2,5 мкг) однократно в сутки.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола, в возрасте от 6 до 11 лет, с установленным диагнозом БА среднетяжелого и тяжелого течения, не имевшие контроля БА на момент включения в исследование.

Критерии исключения: возраст 12 лет и старше, наличие ГКС-зависимой БА, наличие тяжелой сопутствующей патологии.

На проведение исследования было получено информированное согласие от родителей. Всем пациентам была проведена оценка контроля БА и качества жизни с использованием методов, основанных на субъективных данных (сбор анамнеза, заполнение родителями опросников АСТ, ACQ и AQLQ, опрос о наличии сопутствующих заболеваний), и объективных методов обследования: аускультация, спирометрия (определение показателей функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия).

Эффективность оценивали путем мониторинга пиковой скорости выдоха (ПСВ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) до введения бронходилататора, дневных и ночных симптомов БА, потребности в бронходилататорах короткого действия (КДБА) и количества обострений за период наблюдения (3 месяца).

На обязательных контрольных визитах (визиты 1, 2) к врачу (исходно и через 3 месяца от начала лечения) проводилась оценка контроля БА, рассматривалась возможность изменения режима дозирования или дополнительного назначения противовоспалительных лекарственных средств — при недостаточном контроле заболевания. При необходимости было возможно применение препаратов симптоматической терапии — КДБА, что регистрировалось в дневниках самонаблюдения пациента.

Математическую обработку полученных данных проводили с помощью программы EXCEL пакета MS OFFICE 2010 и программы SPSS v. 26.0.0.1 (критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На обязательных контрольных визитах (визиты 1, 2) к врачу (исходно и через 3 месяца от начала лечения) проводилась оценка контроля БА. При выяснении причин отсутствия контроля БА были выявлены следующие: неадекватная базисная терапия (недостаточный объем терапии — 80%, неправильная техника ингаляции — 45%, несоблюдение режима терапии — 30%), наличие сопутствующей патологии (аллергопатология — атопический дерматит, аллергический ринит; эндокринная патология — ожирение) с недостаточной ее

коррекцией [34]. Устранение вышеуказанных причин, а также диагностика сопутствующей патологии и коррекция ее терапии в полной мере не привели к достижению контроля БА. Этим пациентам была назначена стратегия дополнительной терапии Тиотропиумом через ингалятор, содержащий раствор (Респимат).

Для оценки контроля БА на каждом визите больные опрашивались врачом о наличии дневных и ночных симптомов, таких как кашель, одышка, свистящее дыхание, ограничение дневной активности, переносимость физических нагрузок, ночные приступы. Исходно (при первом визите) у пациентов отмечались дневные симптомы/неделя в баллах $4,7 \pm 2,9$; ночные симптомы в баллах $3,2 \pm 2,1$, $p \leq 0,05$. Потребность в КДБА/неделя $6,2 \pm 3,9$, $p \leq 0,05$. К визиту второму, то есть через 3 месяца после назначенной терапии, 10 пациентов (83,3%) не предъявляли перечисленных выше жалоб. Дневные симптомы/неделя в баллах $1,4 \pm 2,1$, $p \leq 0,05$; ночные симптомы в баллах $1,0 \pm 0,9$, $p \leq 0,05$. Потребность в КДБА/неделя $2,2 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$.

К настоящему времени для оценки контроля над астмой также разработано и валидизировано несколько мультифункциональных инструментов, которые можно разделить на категориальные и ординарные. Примером категориальных шкал являются шкалы, предложенные в руководстве GINA (категории контроля над БА: «контролируемая», «частично контролируемая» и «неконтролируемая» астма) [35] и в исследовании GOAL (категории: «полностью контролируемая», «хорошо контролируемая» и «неконтролируемая» астма) [36]. Однако такой подход оставляет пробел, или нейтральную зону, в которую входят пациенты, у которых контроль над БА не является ни хорошим ни плохим [37]. Некоторых из этих проблем можно избежать, если выражать контроль в виде непрерывной числовой переменной, что и позволяют делать ординарные шкалы. Явным преимуществом числового смешанного показателя является относительная простота понимания и регистрации абсолютных значений и их изменений пациентами и ухаживающими за ними лицами. Примерами ординарных шкал являются тесты ACQ [38], АСТ [39], АТАQ [40] и ACSS [41].

На каждом визите для субъективной оценки контроля БА использовался опросник АСТ — Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test), —

инструмент, созданный специально для выявления пациентов с плохо контролируемой БА [39]. Этот опросник довольно хорошо известен в нашей стране [42–44]. Данный тест разработан на основе опроса, состоявшего из 22 вопросов. Шкала АСТ включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом; каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (т.о., общее значение шкалы — 5–25 баллов).

К моменту завершения наблюдения большинство (66,6% — 8 детей) пациентов достигли контроля по АСТ и набрали 25 баллов: при первом визите средний балл по АСТ составил 19 (16–23) (от 0 до 25); при втором — средний балл по АСТ: 21 (19–25), $p \leq 0,05$. При этом надо помнить, что опросник АСТ следует рассматривать как дополнительный и довольно субъективный метод оценки контроля БА, часто зависящий от ряда факторов: эмоционального настроя больных, объективности оценки своих ощущений, точности понимания вопросов. Кроме того, «слабым» местом шкалы АСТ является то, что она «не различает» контролируемую и частично контролируемую БА. По всей видимости, одна из причин такой переоценки контроля над БА с помощью АСТ кроется в последнем вопросе анкеты («Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?»). А как известно из предыдущих работ, при подобной постановке вопроса («самооценка») пациенты с БА, как правило, переоценивают свое состояние даже при тяжелых проявлениях БА [45]. В связи с этим для более точной оценки контроля БА нами был дополнительно использован опросник ASQ-5. Опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire — ACQ) был разработан на основе листа симптомов астмы, предложенных 100 клиницистам, являющимся членами комитетов по разработке руководств по ведению астмы в 18 странах мира [46]. Первоначальный вариант ACQ содержал 7 вопросов, куда были включены пункты, касающиеся 5 наиболее часто встречающихся симптомов астмы, вопрос по использованию КДБА и функциональные данные. Каждому из пунктов опросника присваивается значение по 7-балльной шкале (0 — хороший контроль, 6 — плохой контроль), баллы суммируются, а затем сумма делится на число вопросов, общий индекс (от 0 до 6) является сред-

ним значением ответа. Данный инструмент был изучен в 9-недельном исследовании с участием 50 больных БА, которое показало высокий уровень воспроизводимости опросника и изменения контроля над астмой в ответ на противоастматическую терапию. В данном исследовании также была продемонстрирована высокая валидность теста для оценки качества жизни по сравнению с другими методами [46]. Впоследствии был создан 5-вопросный вариант шкалы ACQ (ACQ-5), не включающий пунктов по использованию β_2 -агонистов и функциональные данные [47, 48]. Все версии опросника ACQ были валидизированы в нескольких независимых исследованиях [46–49]. В настоящее время ACQ является инструментом, который чаще всего используется в клинических исследованиях, кроме того, для этого инструмента установлено минимальное клинически значимое различие — 0,5 балла [46]. Средний общий балл ACQ-5 первом визите составил $5,60 \pm 1,2$ (от 0 до 6); при втором визите (через 3 месяца) — $2,71 \pm 1,9$, $p \leq 0,05$.

Известно, что БА — хроническое заболевание, которое может приводить к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном, социальном аспектах жизни больных, тем самым снижать качество жизни (КЖ). Показатель КЖ, или общее благополучие, является концепцией, которая может быть полезной для определения степени тяжести заболевания. ВОЗ уделяет большое внимание развитию науки о КЖ — как важном инструменте для принятия решения о методах лечения, профилактики, научных исследованиях и подготовке медицинского персонала [34, 50]. Для оценки КЖ мы использовали опросник AQLQ, который пациенты заполняли при первом и втором визитах. Вопросник AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), разработанный профессором E. Juniper (Канада, 1992) специально для больных БА, содержит 32 вопроса, сгруппированные в 4 раздела (симптомы астмы, активность, окружающая среда, эмоции), обладает высокой чувствительностью и может применяться для оценки КЖ при обострении заболевания, а также для контроля эффективности проводимого лечения. Ответы на вопросы оцениваются в баллах по шкале Ликерта от 1 (максимальное негативное влияние симптомов БА на КЖ) до 7 (отсутствие негативного влияния БА на КЖ пациента). Наименьшим клиниче-

ски значимым изменением соответствует оценка 0,5 балла. Средний общий балл для всех пациентов $AQLQ \pm SD$ (от 1 до 7) при первом визите составил $4,78 \pm 1,05$ ($p < 0,05$); при втором визите (через 3 месяца) средний общий балл для всех пациентов $AQLQ \pm SD$ оказался $5,65 \pm 0,49$ ($p < 0,05$).

Известно, что ежедневный самоконтроль повышает организованность пациента, что также положительно влияет на достижение контроля БА. В рамках исследования пациенты с помощью родителей в домашних условиях проводили мониторинг пикфлоуметрии (которому были предварительно обучены) с фиксацией данных в специальных дневниках самонаблюдения. В течение периода наблюдения у всех пациентов улучшились утренние и среднесуточные показатели пикфлоуметрии, нормализовался их суточный разброс. Так, при первом визите средний показатель ПСВ составлял (%) $54,8 \pm 1,7$; суточная вариабельность ПСВ (%) $35,3 \pm 2,3$; при втором визите (через 3 месяца): ПСВ (%) $92,5 \pm 2,7$ ($p \leq 0,05$); суточная вариабельность ПСВ (%) $7,8 \pm 1,6$ ($p \leq 0,05$).

При каждом контрольном визите для объективной оценки контроля БА проводилась спирометрия согласно существующим стандартам и разработанным нами алгоритмом инструментального мониторинга ФВД [44]. На фоне терапии у всех пациентов наблюдался значительный прирост всех показателей ФВД, в частности ФЖЕЛ и ОФВ₁: при первом визите ФЖЕЛ, % от нормы $58,4 \pm 9,6$; ОФВ₁, % $62,3 \pm 4,7$; ОФВ₁ (среднее, л) $1,629$, уве-

личение максимального ОФВ₁ (среднее, л) $+ 0,263$; при втором визите (через 3 месяца) ФЖЕЛ, % от нормы $84,2 \pm 7,2$; ОФВ₁, % $80,4 \pm 2,6$; ОФВ₁ (среднее, л) $2,869$, увеличение максимальной ОФВ₁ (среднее, л) $+ 0,422$.

При конечном контрольном, втором визите (через 3 месяца), анализируя течение заболевания, было отмечено отсутствие обострений заболевания за период наблюдения. Побочных явлений не наблюдалось. В то же время терапевтический успех был достигнут без увеличения доз ИГКС для каждого пациента. Мы сделали вывод, что у детей с умеренной и тяжелой БА добавление к поддерживающей терапии Тиотропия Респимат (5 мкг) улучшает функцию легких и качество жизни, уменьшает выраженность симптомов и частоту обострений [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антихолинергический препарат длительного действия Тиотропий (через ингалятор, содержащий раствор) рекомендован к применению у взрослых и детей старше 6 лет экспертами GINA, Российского респираторного общества и Педиатрического респираторного общества. Одним из инструментов достижения контроля БА у пациентов с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на лечение ИГКС, с или без ДДБА, становится добавление Тиотропия Респимат, который доказал эффективность и высокую безопасность у детей и подростков со среднетяжелой и тяжелой БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2019. Available at: <https://www.ginasthma.org> Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019 // www.ginasthma.org
2. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–478.
3. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J., Busse W.W., Clark T.J.H., Pauwels R.A., et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir. Crit Care Med* 2004; 170: 836–844.
4. Demoly P., Paggiaro P., Plaza V., Bolge S.C., Kannan H., Sohler B. et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur. Respir. Rev* 2009; 18: 105–112.
5. Partridge M.R., Dal Negro R.W., Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011; 20: 315–323.
6. Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H. et al. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. *Allergy* 2013; 68: 1520–1531.

7. Belgrave D.C.M., Buchan I., Bishop C., Lowe L., Simpson A., Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1101–1109.
8. Lemanske R.F. Jr, Mauger D.T., Sorkness C.A., Jackson D.J., Boehmer S.J., Martinez F.D. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975–985.
9. Генне Н.А., Колосова Н.Г., Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М. и др. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение Совета экспертов Педиатрического респираторного общества // Вопросы практической педиатрии. 2017, том 12, №4, с. 77–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2017-4-77-84.
10. Чурюкина Э.В., Лебедеко А.А., Галкина Г.А., Дударева М.В., Левкович М.А. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018, №3 (54), с. 14–20.
11. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends in Pharmacological Sciences* 2015 Mar; 36(3): 164–171.
12. Nadel J.A., Barnes P.J. Autonomic regulation of the airways. *Ann. Rev. Med.* 1984, v. 35, p. 451–467.
13. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н.М. Ненашева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 304 с.: ил. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
14. Disse B., Reichl R., Speck G. et al. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993, v. 52, p. 537–544.
15. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000, v. 55, p. 411–414.
16. Mak J.C.W., Barnes P.J. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990.V. 141.P. 1559.
17. Fryer A.D., Jacoby D.B. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 158. Suppl. 2. P. S154.
18. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol. Ther.* 2003, v. 98, p. 59–69.
19. Barnes P.J. Pharmacologic Principles. In Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 5th ed. 2010. p. 159–199.
20. Чурюкина Э.В., Ващенко Т.Б., Сизякина Л.П. Оценка эффективности и безопасности ронколейкина в комплексном лечении больных гормонозависимой бронхиальной астмой тяжелого течения. *Terra Medica Nova.* 2004. №4 (36). С. 18.
21. Barnes P.J. Tiotropium bromide. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2001, v. 10, p. 733–740.
22. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999, v. 64, p. 457–464.
23. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium medicum.* 2002; Том 4, №9: 478–485.
24. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Спирива® Респимат®. Доступно по ссылке: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=41ef4956-7fb7-463c-8a2b-f5d4be30896b&t= Ссылка активна на 06.02.2020.
25. Ушколова Е.А. Антихолинергические препараты длительного действия в лечении бронхиальной астмы. *Фарматека. Пульмонология* 2016; 4 (317): 34–40.
26. Ohta S., Oda N., Yokoe T. et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2010, v. 40, p. 1266–1275.
27. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2012, v. 165, p. 1501–1514.
28. Raemdonck K. et al. *Thorax* 2012; 67(1): 19–25.
29. Bos I., Gosens R., Zuidhof A. et al. Inhibition of allergen-induced airway remodeling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur. Respir. J.* 2007, v. 30, p. 653–661.
30. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. *Эффективная фармакотерапия.* 29/2014, № 2, с. 2–10.

31. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356.
32. Keating G.M. Tiotropium Respimat Soft Mist™ inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74 (15): 1801–1816.
33. Churyukina E.V. Assessment of the functional status and application of long-acting m-anticholinergic in children with bronchial asthma in real clinical practice // *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI Congress 1–5 June 2019, Lisbon, Portugal. Abstract TPO805. Wiley-Allergy. P. 456* www.eaaci.org
34. Кожин А.А., Попова В.А., Пузикова О.З., Чурюкина Э.В., Голошубова Е.А. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности восстановительной терапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019. №1 (56). С. 28–36.
35. Bryan C. Husta et al. *Chest*. 2017 Dec; 152(6): 1296–1305. Published online 2017 Aug 31.
36. Qian C.J., Coulombe J., Suissa S., Ernst P. Pneumonia risk in asthma patients using inhaled corticosteroids: a quasi-cohort study. *Br J Clin Pharmacol*; (2017) 83; 2077–2086. doi:10.1111/bcp.13295
37. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001–1006.
38. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902–907.
39. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 59–65.
40. Vollmer W.M., Markson L.E., O'Connor E. et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 1999; 160: 1647–1652.
41. Boulet L.-P., Boulet V., Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002; 122: 2217–2223.
42. Белевский А.С. Тест контроля астмы — «новая игрушка» или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2005; 1: 1–2.
43. Огородова Л.М., Деев И.А., Селиванова П.А. GINA 2006: Контроль астмы как основная цель лечения и критерий эффективности терапии. *Пульмонология* 2007; 6: 42–45.
44. Чурюкина Э.В., Никанорова М.В. Диагностический алгоритм спирометрической верификации диагноза бронхиальной астмы. *Аллергология и иммунология*. 2016. Т. 17. №2. С. 131–132.
45. Lai C.K., De Guia T.S., Kim Y.Y. et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 263–268.
46. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 902–907.
47. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Roberts J.N. Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β_2 -agonist use? *Respir. Med.* 2001; 95: 319–323.
48. Svensson K., Mork A.C., Juniper E.F. ACQ — is five out of seven items acceptable in large clinical studies? *Qual. Life Res.* 2003; 12: 771.
49. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L. et al. Identifying «wellcontrolled» and «not wellcontrolled» asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100: 616–621.
50. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001, v. 17, p. 589–595.

Обоснование применения комбинированного метода иммунокоррекции у детей с аллергической бронхиальной астмой

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

Е.Г. Асирян¹, О.В. Матющенко¹, О.Н. Мацук¹, Н.Д. Титова²¹ УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь² 2ГУО Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Цель работы — изучение клинко-иммунологической эффективности использования аутосеротерапии, ультразвука, а также их сочетанного применения у детей с аллергической бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В ходе работы обследовано 102 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с бронхиальной астмой. В группу А вошло 19 пациентов, получавших аутосеротерапию. Пациенты группы В (19 детей) получали ультразвуковую терапию на область селезенки. В группе С (32 ребенка) проводилась аутосеротерапия в сочетании с ультразвуковым лечением. 32 пациента с бронхиальной астмой группы D составили группу сравнения. Все дети, вошедшие в исследование, получали базисное лечение (ингаляционные глюкокортикостероиды).

Результаты. Проведение аутосеротерапии у пациентов с бронхиальной астмой вызывало статистически значимое снижение CD4+CD25+ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19+CD23++ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$). После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4+CD25+ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). Комбинированное применение ультразвукового воздействия с аутосеротерапией приводит к повышению уровня контроля над БА, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$). В этой группе детей уровень CD4+CD25+ Т-лимфоцитов, CD19+CD23++ В-лимфоцитов статистически значимо снижался, был достоверно ниже, чем в группе пациентов, в лечении которых использовалось только базисное лечение ($p_{E2-B2 \text{ абс.}} \text{ CD4+CD25+} < 0,05$; $p_{E3-B3 \text{ абс.}} \text{ CD19+CD23++} < 0,05$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, лимфоциты, дети, ультразвук, аутосеротерапия.

Для цитирования: Асирян ЕГ, Матющенко ОВ, Мацук ОН, Титова НД. Обоснование применения комбинированного метода иммунокоррекции у детей с аллергической бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 62 (3): 39-48, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

The rationale for the use of the combined method of immunocorrection in children with allergic bronchial asthma

DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

E.G. Asiryan¹, O.V. Matyuschenko¹, O.N. Matsuk¹, N.D. Titova²¹ Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

The purpose of the work is to study the clinical and immunological effectiveness of using autoserotherapy, ultrasound, as well as their combined use in children with allergic bronchial asthma.

Materials and methods. During the work, 102 children aged 6 to 18 years with bronchial asthma were examined. Group A included 19 patients who received autoserotherapy. Group B patients (19 children) received ultrasound therapy in the

Для корреспонденции:

Асирян Елена Геннадьевна, д.м.н., доцент кафедры педиатрии, УО Витебский государственный медицинский университет

Адрес: 210009, г. Витебск, проспект Фрунзе, д. 27, Беларусь

E-mail: elena.asiryan@mail.ru

For correspondence:

Elena G. Asiryan, Doctor of Medical Sciences, associate professor of the Department of Pediatrics of Vitebsk State Medical University

Address: 27, Frunze Ave., Vitebsk, Belarus, 210009

E-mail: elena.asiryan@mail.ru

spleen area. In group C (32 children), autoserotherapy was combined with ultrasound treatment. 32 patients with group D bronchial asthma made up the comparison group. All children included in the study received basic treatment (inhaled glucocorticosteroids).

Results. Carrying out autoserotherapy in patients with bronchial asthma caused a statistically significant decrease in CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes ($p_{1-3\text{ rel.}} < 0,05$; $p_{1-3\text{ abs.}} < 0,05$), as well as a significant increase in CD19⁺CD23⁺⁺ B-lymphocytes through 82–90 days from the start of the study ($p_{2-3\text{ abs.}} < 0,05$). After ultrasound therapy, after 12–15 days, a statistically significant decrease in the absolute level of CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes was observed ($p_{1,2\text{ abs.}} < 0,05$). The combined use of ultrasound exposure with autoserotherapy leads to an increase in the level of control of bronchial asthma, the indicators are statistically significantly higher in comparison with patients in whose treatment only basic therapy was used ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$). In this group of children, the level of CD4⁺CD25⁺ T-lymphocytes, CD19⁺CD23⁺⁺ B-lymphocytes was statistically significantly reduced, was significantly lower than in the group of patients in whose treatment only basic treatment was used ($p_{E2-B2\text{ abs. CD4+CD25+}} < 0,05$; $p_{E3-B3\text{ abs. CD19+CD23++}} < 0,05$).

Key words: bronchial asthma, lymphocytes, children, ultrasound, autoserotherapy.

For citation: Asiryan EG, Matyuschenko OV, Matsuk ON, Titova ND. The rationale for the use of the combined method of immunocorrection in children with allergic bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020;62(3): 39-48, DOI: 10.24411/2500-1175-2020-00005

ВВЕДЕНИЕ

Более 300 млн. человек в разных странах мира страдают бронхиальной астмой (БА), 14% из них — дети [1, 2]. Распространенность аллергических заболеваний в Российской Федерации находится на уровне от 17,5 до 30% населения в зависимости от региона [3, 4, 5].

Среди детского населения распространенность этого заболевания находится на уровне от 4 до 10% [1, 6]. Частота встречаемости заболевания в этой возрастной группе в Республике Беларусь составляет 10–15% [7].

БА входит в десятку заболеваний, наиболее часто являющихся причиной инвалидности среди взрослых пациентов [8]. Неуклонный рост этой патологии среди разных возрастных групп населения, а также в детском возрасте, способствует повышению интереса к проблемам детской аллергологии, увеличению количества исследований и публикаций по данному вопросу [9].

Широкий спектр лекарственных средств используется у детей в качестве базисной терапии, однако не всегда удается достичь полного контроля над заболеванием. Высокая стоимость лекарств, необходимость их длительного применения, наличие побочных эффектов являются недостатками медикаментозного лечения [10]. Поиск новых методов повышения эффективности терапии, профилактики заболевания продолжается в настоящее время. Эффективность немедикаментозных методов при аллергических забо-

леваниях подтверждается положительной динамикой клинической картины заболевания, однако в ряде случаев возникают вопросы о дозах, сроках применения, показаниях использования этих способов лечения, особенно у детей.

Цель работы — изучение клиническо-иммунологической эффективности применения аутоототерапии, ультразвука, а также их сочетанного применения у детей с аллергической БА.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы обследовано 102 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с аллергической БА. Диагноз пациентам, вошедшим в группы наблюдения, установлен на основании клинической картины, результатов лабораторных, инструментальных, аллергологических исследований с учетом международных рекомендаций [2, 8]. Работа выполнялась по протоколу открытого контролируемого исследования в параллельных группах пациентов на фоне стандартной терапии основного заболевания, исследование одобрено этическим комитетом, протокол №3 от 11.05.2017 г. Дети с БА получали базисную терапию, применялись ингаляционные глюкокортикостероиды (и-ГКС) в низких и средних дозах, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности.

Группу А составили 19 детей, при этом 4 пациента наблюдались с заболеванием средней степени тяжести, 15 пациентов имели легкое течение. До начала исследования 9 детей в течение 2–4 недель получали базисную терапию, 10 пациен-

тов начали базисное лечение при включении в исследование. Пациенты этой группы получали аутосеротерапию.

В группу В включено 19 детей с аллергической БА, которые получали ультразвуковую терапию на область селезенки. В этой группе 5 пациентов наблюдалось с заболеванием средней степени тяжести, остальные дети имели легкое течение. До начала исследования 8 детей в течение 2–4 недель получали базисную терапию, 11 пациентов начали базисное лечение при включении в исследование.

В группу пациентов, где проводилась, наряду с базисным лечением, аутосеротерапия в сочетании с ультразвуковым лечением, включено 32 ребенка (группа С). 10 пациентов этой группы

наблюдались по поводу бронхиальной астмы средней степени тяжести, 22 ребенка имели легкое течение заболевания. До начала исследования 15 детей получали и-ГКС в течение 2–4 недель. 17 пациентов начали базисное лечение при включении в исследование на основании клинико-лабораторных данных, а также с учетом результатов инструментальных исследований.

25 пациентов группы D наблюдались по поводу аллергической БА легкого течения, 7 детей имели среднюю степень тяжести заболевания. 18 детей до начала исследования получали базисную терапию в течение 2–4 недель. 14 пациентов группы D начали получать базисное лечение при включении в обследование. Группы детей сопоставимы по полу и возрасту (таблица 1).

Таблица 1. Группы детей с аллергической БА, включенные в обследование (Me [25%; 75%])

Показатели	Группа А (n=19)	Группа В (n=19)	Группа С (n=32)	Группа D, (n=32)
Возраст, г	9,50 [7,50; 12,00]	10,00 [8,00; 13,00]	10,00 [8,00; 14,00]	10,00 [7,00; 14,00]
Пол, м/ж	12/7	11/8	19/13	18/14

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения клинической эффективности проводимой терапии анализировали уровень контроля над БА, использовали Asthma Control Test (ACT) для детей 12–18 лет, Childhood Asthma Control Test (C-ACT) для пациентов от 6 до 12 лет. В ходе работы анализировали динамику показателей фенотипа лимфоцитов, уровень CD4⁺, CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺, CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов.

Фенотипирование клеток проводили на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител производства ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C.

Пакет прикладных программ «Statistica 6.0» применяли для статистической обработки данных. Вид распределения количественного признака определяли на основании критерия Шапиро — Уилка. При нормальном распределении для описания признака использовали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение. Для анализа этих пере-

менных применяли параметрические методы статистического анализа. При распределении признака отличном от нормального использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна — Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерий Вилкоксона (для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Ультразвуковое лечение в комбинации с аутосеротерапией проводили по следующей схеме (таблица 2) [11].

В группе А проводили курс аутосеротерапии по методике, представленной в таблице 2. Пациенты группы В получали только ультразвуковое лечение, группа С получала одновременно аутосеротерапию и ультразвуковое воздействие (таблица 2). Для проведения физиотерапевтического лечения использовали аппарат ультразвуковой терапии, работающий на частоте 880 кГц (1000 кГц) в импульсном режиме, мощностью 0,2 Вт/см².

Таблица 2. *Схема ультразвукового лечения в комбинации с аутосеротерапией при БА у детей*

Дни	Количество в мл (на 1 точку) х количество точек введения	Место инъекции при введении аутосыворотки (внутрикожно)	Количество в мл аутосыворотки (общее)	Область ультразвукового воздействия, продолжительность процедуры
1-й день	0,1 х 2	передняя поверхность правого и левого предплечья	0,2	зона проекции селезенки — 2 минуты
2-й день	0,1 х 2	средняя часть правого и левого плеча	0,2	процедура не проводится
3-й день	0,15 х 2	передняя поверхность правого и левого бедра	0,3	зона проекции селезенки — 2 минуты
4-й день	0,15 х 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	процедура не проводится
5-й день	0,15 х 2	нижний угол обеих лопаток	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
6-й день	0,15 х 2	обе подколенные ямки	0,3	процедура не проводится
7-й день	0,15 х 2	поясничная область слева и справа от позвоночника	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
8-й день	0,15 х 2	тыльная поверхность голеней	0,3	процедура не проводится
9-й день	0,15 х 2	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3	зона проекции селезенки — 4 минуты
10-й день	0,15 х 2	околопупочная область справа и слева	0,3	процедура не проводится
Курсовая доза 2,8–3,1 мл				

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика иммунологических показателей после аутосеротерапии у детей с аллергической БА

Комбинирование ультразвукового воздействия с аутосеротерапией основано на полученных предварительных результатах. В литературе представлены данные о клинической эффективности аутосеротерапии, изучение показателей иммунного статуса после проведения этого метода лечения явилось одной из задач нашей работы [12].

В группе А установлена статистически значимая динамика относительного и абсолютного уровня $CD4^+CD25^+$ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), через 82–90 дней уровень этих клеток снижался. Достоверных отличий при определении относительного и абсолютного уровня $CD19^+$ В-лимфоцитов, а также относительного уровня $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов в ходе проведения работы не зафиксировано ($p > 0,05$). Абсолютный уровень $CD19^+CD23^{++}$ В-лимфоцитов достоверно выше при определении этого показателя через 82–90 дней ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$). Сравнивая полученные

Таблица 3. Динамика показателей популяции лимфоцитов у детей с аллергической БА после аутосеротерапии (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа А (n=19)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	41,80 [37,30; 47,00]	41,90 [36,60; 46,50]	42,30 [39,00; 47,20]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,11 [0,94; 1,41]	1,06 [0,83; 1,52]	1,17 [0,99; 1,39]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,70; 1,50]	0,80 [0,40; 2,30]	0,40 [0,20; 0,80]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$P_{A1-3 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	34,50 [18,20; 52,29]	21,30 [9,49; 77,97]	10,66 [7,50; 22,96]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$P_{A1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	13,70 [12,90; 15,00]	14,30 [12,30; 15,90]	14,10 [13,50; 15,90]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	406,77 [321,02; 525,25]	361,53 [279,89; 557,23]	395,28 [333,79; 463,45]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	$P_{E1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	19,10 [11,80; 43,40]	17,20 [11,30; 35,50]	31,10 [16,10; 47,10]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	86,86 [52,48; 168,83]	62,81 [42,58; 135,53]	113,34 [73,17; 185,27]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89; 234,81]	$P_{A2-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$

после проведения аутосеротерапии результаты динамики фенотипа лимфоцитов в двух группах пациентов, выявлено следующее. Абсолютный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, а также абсолютный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней статистически значимо ниже в группе А в сравнении с группой D ($P_{CD4+CD25+A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{CD19+CD23++A3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 3).

Показатели иммунного статуса у детей с аллергической БА после ультразвуковой терапии

В литературе представлены данные об использовании ультразвука с целью иммунокор-

рекции, а также имеется информация о клинической эффективности этого метода при бронхиальной астме [13]. В то же время нет четкой информации о динамике иммунологических показателей.

На 12–15 день установлено статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($P_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). При сравнении показателей в двух группах установлено, что абсолютный уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов статистически значимо отличался в группе В, как через 12–15 дней, так и через 82–90 дней от начала исследования ($P_{B2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{B3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$). Установлены статистически значимые отличия

при определении относительного уровня CD19⁺ В-лимфоцитов через 12–15 дней в группе В ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$). Значения CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо отличались в группе В в сравнении с группой D через 82–90 дней от начала исследования ($p_{В3-Е3 \text{ отн.}} < 0,05$). Достоверной динамики CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов в группе В не выявлено, тогда как в группе D установлен статистически значимый рост абсолютного уровня этого показателя через 82–90 дней от начала лечения ($p_{Е1-3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 4).

Динамика клинической картины после использования ультразвука в сочетании с аутосеротерапией у детей с аллергической БА

Клиническая эффективность оценивалась в течение шести месяцев, оценивали динамику уровня контроля над бронхиальной астмой. В группе С у детей 6–11 лет в течение 6 месяцев наблюдалось повышение уровня контроля над заболеванием ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,01$). При сравнении с показателями в группе D установлены статисти-

Таблица 4. Динамика показателей фенотипа лимфоцитов у детей с аллергической БА после ультразвуковой терапии (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа В (n=19)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	38,65 [36,50; 42,80]	37,85 [33,70; 41,50]	42,10 [37,30; 43,80]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	$p_{В2-Е2 \text{ абс.}} < 0,01$
CD4 ⁺ , кл/мл	1,19 [1,01; 1,73]	1,16 [0,81; 1,39]	1,23 [1,23; 1,86]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	0,65 [0,30; 1,10]	0,30 [0,20; 0,70]	0,40 [0,20; 1,10]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$p_{Е1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	14,68 [5,54; 22,55]	8,94 [5,02; 12,88]	10,12 [7,90; 24,90]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$p_{В1-2 \text{ абс.}} < 0,05$ $p_{В2-Е2 \text{ абс.}} < 0,05$ $p_{В3-Е3 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	14,10 [12,00; 16,10]	15,15 [13,00; 18,50]	12,20 [7,50; 13,40]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 7,60]	$p_{В1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $p_{В3-Е3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , кл/мкл	454,79 [282,24; 662,59]	431,08 [328,38; 604,21]	634,40 [148,05; 656,60]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,50; 481,60]	$p_{Е1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	34,10 [24,00; 39,40]	31,55 [28,00; 38,60]	32,00 [27,00; 33,70]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	158,77 [110,87; 192,24]	177,69 [130,37; 206,98]	203,01 [87,36; 322,39]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,89; 234,81]	$p_{Е1-3 \text{ абс.}} < 0,05$

Таблица 5. *Результаты АСТ, С-АСТ теста у детей с аллергической БА после проведенного лечения*

Группы детей с БА	Сумма результата теста по контролю над астмой в баллах (АСТ, С-АСТ) (M±s)				Достоверность отличий внутри группы
	До лечения (1)	1 месяц (2)	3 месяца (3)	6 месяцев (4)	
Группа С 6–11 лет (n=13)	21,62±2,96	24,15±1,41	25,85±1,21	26,77±0,44	p ₁₋₂ <0,001; p ₂₋₃ <0,01; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,01
Группа С 12–18 лет (n=19)	20,42±1,54	22,26±1,05	24,05±0,78	24,79±0,42	p ₁₋₂ <0,001; p ₂₋₃ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001
Группа D 6–11 лет (n=12)	21,67±1,50	22,92±1,17	25,17±1,53	24,75±1,77	p ₁₋₂ <0,01; p ₂₋₃ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,01; p ₃₋₄ >0,05
Группа D 12–18 лет (n=20)	20,55±1,67	21,45±1,05	23,10±0,97	22,85±1,35	p ₁₋₂ <0,01; p ₂₋₃ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₁₋₄ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ >0,05
Достоверность отличий между группами	p _{АСТ1} >0,05; p _{С-АСТ1} >0,05	p _{АСТ2} <0,05; p _{С-АСТ2} <0,05	p _{АСТ3} <0,01; p _{С-АСТ3} >0,05	p _{АСТ4} <0,001; p _{С-АСТ4} <0,001	

чески значимые различия через 1 и 6 месяцев (p_{С-АСТ2}<0,05; p_{С-АСТ4}<0,001). В группе С для детей 12 лет и старше улучшение контроля установлено, как через 1 месяц, так и через 3 и 6 месяцев (p₁₋₂<0,001; p₂₋₃<0,001; p₁₋₃<0,001; p₁₋₄<0,001; p₂₋₄<0,001; p₃₋₄<0,001). Однако уровень контроля в группе С достоверно выше через 1 месяц в сравнении с показателем в группе D (p_{АСТ2}<0,05). Аналогичные результаты получены через 3 и 6

месяцев, статистически значимые различия сохранялись между группами (p_{АСТ3}<0,01; p_{АСТ4}<0,001) (таблица 5).

Достоверных отличий в динамике относительного и абсолютного уровня CD4⁺ Т-лимфоцитов не установлено (p>0,05). В группе С относительный и абсолютный уровень лимфоцитов, несущих на своей поверхности CD4⁺CD25⁺ рецептор, статистически значимо отличался через 12–15 дней

Таблица 6. Динамика показателей популяции лимфоцитов у детей с аллергической БА после сочетанного применения ультразвука с аутосеротерапией (Me [25%; 75%])

Показатель, единицы измерения	Группа С (n=32)			Группа D (n=32)			Достоверность отличий между группами
	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	До лечения (1)	12–15 день (2)	82–90 день (3)	
CD4 ⁺ , %	41,15 [38,40; 47,25]	43,45 [39,45; 49,60]	40,70 [39,00; 44,50]	40,20 [38,10; 47,60]	41,80 [40,50; 47,00]	39,80 [36,50; 43,60]	
CD4 ⁺ , кл/мл	1,09 [0,91; 1,29]	1,15 [0,82; 1,62]	1,13 [1,01; 1,39]	1,34 [0,99; 1,65]	1,20 [0,94; 1,33]	0,97 [0,91; 1,18]	
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , % от лимфоцитов	1,00 [0,20; 1,35]	0,45 [0,20; 0,75]	0,40 [0,30; 1,30]	1,70 [0,30; 1,80]	0,80 [0,30; 1,30]	0,60 [0,50; 0,90]	$P_{C1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ отн.}} < 0,05$
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , кл/мкл	16,87 [5,71; 35,03]	10,96 [5,47; 21,21]	13,42 [8,71; 22,96]	47,12 [11,66; 63,11]	27,30 [11,07; 41,54]	23,31 [18,52; 32,56]	$P_{C1-2 \text{ абс.}} < 0,05$; $P_{C2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ , %	13,35 [12,75; 15,30]	13,80 [12,80; 15,85]	13,70 [13,40; 15,50]	13,60 [12,90; 14,20]	13,20 [11,60; 15,00]	15,70 [13,50; 17,60]	
CD19 ⁺ , кл/мкл	362,17 [301,0; 468,76]	382,01 [243,80; 577,04]	406,93 [316,54; 463,45]	469,77 [399,94; 667,58]	468,31 [265,72; 532,90]	381,84 [342,5; 481,60]	$P_{E1-2 \text{ абс.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , % от CD19 ⁺ лимфоцитов	21,85 [14,25; 55,35]	46,55 [37,85; 54,75]	28,60 [16,20; 49,50]	19,65 [13,70; 40,00]	30,30 [8,40; 43,40]	32,10 [24,60; 55,70]	$P_{C1-2 \text{ отн.}} < 0,05$ $P_{C2-E2 \text{ отн.}} < 0,05$
CD19 ⁺ CD23 ⁺⁺ , кл/мкл	88,25 [42,79; 183,20]	167,33 [113,18; 250,71]	111,08 [65,92; 180,66]	98,54 [64,09; 157,52]	128,21 [68,48; 251,95]	178,26 [121,9; 234,81]	$P_{C1-2 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{E1-3 \text{ абс.}} < 0,05$ $P_{C3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$

от начала исследования в сравнении с исходным показателем ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). В группе пациентов, получавших ультразвук в сочетании с аутосеротерапией, абсолютный уровень этого показателя достоверно ниже, чем в группе D при втором определении ($p_{C2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 6).

Относительный и абсолютный уровень CD19⁺ В-лимфоцитов статистически значимо не отличался в течение трех месяцев в группе С, а также между группами ($p > 0,05$). Определяя относительный уровень В-лимфоцитов, несущих CD19⁺ CD23⁺⁺ рецептор, установлено, что у детей в группе С этот показатель составил 21,85% [14,25;

55,35], статистически значимый рост этого показателя установлен через 12–15 дней после проведения ультразвукового лечения в сочетании с аутосеротерапией ($p_{1-2 \text{ отн.}} < 0,05$). Аналогичная динамика установлена и при определении абсолютного уровня этого показателя ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$). Относительный уровень CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо отличался через 12–15 дней в группе С от величины установленной в группе D ($p_{C2-E2 \text{ отн.}} < 0,05$). Абсолютный уровень этого показателя имел достоверные отличия между группами через 82–90 дней ($p_{C3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$) (таблица 6).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основе патогенеза БА лежит нарушение функции иммунной системы, развивающееся вследствие недостаточности механизмов регуляции иммунного ответа. Установлено, что Т- и В-лимфоциты являются основными клетками в развитии этого заболевания [14]. Известно, что В-лимфоциты ухудшают течение БА путем продуцирования IgE, однако установлено, что эти клетки также способны выполнять защитную функцию при формировании ответа организма на аллергены [15, 16]. CD4⁺CD25⁺ Т-клетки участвуют в поддержании баланса среди лимфоидных клеток, препятствуют избыточной активации иммунной системы. Установлено, что при дефиците Treg или при их функциональной недостаточности возможно развитие дисбаланса между Th2-клетками и Treg, что меняет представление о ведущей патогенетической роли дисбаланса Th1- и Th2-клеток при аллергии [17]. Treg подавляют Th2-лимфоциты, тормозят активность В-лимфоцитов, что способствует угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и нарушает миграцию нейтрофилов в очаг воспаления [18, 19].

Учитывая патогенетические особенности заболевания, иммунологические механизмы развития этой патологии, актуально включать в лечение различные методы иммунокоррекции. Одним из методов неспецифической активной подавляющей иммунотерапии является аутосеротерапия [12]. В ходе работы получены данные о влиянии этого метода на показатели иммунного статуса. После проведения аутосеротерапии у пациентов с аллергической БА установлено статистически значимое снижение CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$).

Ультразвук вызывает разнообразные иммунологические эффекты, которые наиболее сильно проявляются при воздействии на область проекции иммунокомпетентных органов [20]. Иммуномодулирующий эффект этого физического фактора зависит от места, интенсивности, продолжительности воздействия, что подтверждается рядом экспериментальных исследований и клинических наблюдений [13]. После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного

уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверные отличия выявлены в сравнении с группой пациентов, получавших базисную терапию ($p_{B2-E2 \text{ абс.}} < 0,05$; $p_{B3-E3 \text{ абс.}} < 0,05$).

Учитывая полученные результаты по применению аутосеротерапии, ультразвуковому воздействию, а также принимая во внимание иммунологические сдвиги, разработанная схема комбинированного использования этих двух методов продемонстрировала клинко-иммунологическую эффективность. При изучении уровня контроля над бронхиальной астмой установлено, что у детей, получавших комбинированную иммунотерапию, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$); выявлено улучшение проаллергических показателей, что свидетельствует о необходимости использования методов иммунотерапии для пациентов с аллергической БА.

ВЫВОДЫ

1. Проведение аутосеротерапии у пациентов с аллергической БА вызывало статистически значимое снижение CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-3 \text{ отн.}} < 0,05$; $p_{1-3 \text{ абс.}} < 0,05$), а также достоверный рост CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов через 82–90 дней от начала исследования ($p_{2-3 \text{ абс.}} < 0,05$).
2. После проведения ультразвуковой терапии через 12–15 дней наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного уровня CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов ($p_{1-2 \text{ абс.}} < 0,05$).
3. Комбинированное применение ультразвукового воздействия с аутосеротерапией приводит к повышению уровня контроля над БА, показатели статистически значимо выше в сравнении с пациентами, в лечении которых использовалась только базисная терапия ($p_{C-ACT2} < 0,05$; $p_{C-ACT4} < 0,001$; $p_{ACT2} < 0,05$; $p_{ACT3} < 0,01$; $p_{ACT4} < 0,001$). В этой группе детей уровень CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов, CD19⁺CD23⁺⁺ В-лимфоцитов статистически значимо снижался, был достоверно ниже, чем в группе пациентов, в лечении которых использовалось только базисное лечение ($p_{E2-B2 \text{ абс.}} CD4+CD25+ < 0,05$; $p_{E3-B3 \text{ абс.}} CD19+CD23++ < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lauer S. The Advance of Personalized and Stratified Therapies in Bronchial Asthma: Phenotypes — Endotypes — Biomarkers / S. Lauer, H. Renz // *The Journal of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine*. — 2013. — Vol. 24. — № 3. — P. 113–125.
2. Global Initiative for asthma — NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016. [Electronic resource]. — 2016. Mode of access: www.ginasthma.org. — Date of access: 20.12.2017.
3. Белевский А.С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед / А.С. Белевский // *Астма и аллергия*. — 2013. — № 1. — С. 16–18.
4. Нагаткин Д.А. Оценка контроля и степени тяжести бронхиальной астмы: современная парадигма / Д.А. Нагаткин, О.В. Нагаткина, А.В. Жестков // *Астма и аллергия*. — 2014. — № 4. — С. 13–16.
5. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: новые перспективы в терапии / А.Г. Чучалин // *Терапевтический архив*. — 2012. — Т. 84, № 3. — С. 5–11.
6. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 2095–2128.
7. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой / Л.М. Беляева [и др.] // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. — 2014. — № 5 (11). — С. 112–129.
8. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children than 5 Years) update 2015. [Electronic resource]. — 2015. — Mode of access: www.ginasthma.org. — Date of access: 20.10.2017.
9. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии / А.Н. Пампура // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — № 1. — С. 7–15.
10. Lio P.A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis / P.A. Lio // *Curr Allergy Asthma Rep*. — 2013. — № 13 (5). — P. 528–538.
11. Метод лечения бронхиальной астмы у детей : инструкция по применению № 008-0118 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.02.18 / Витеб. гос. мед. ун-т; сост.: Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков, А.В. Вологовская, Я.В. Дробыш ; ВГМУ. — Витебск, 2018. — 8 с.
12. Новиков Д.К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д.К. Новиков, Л.Р. Выхристенко, О.В. Смирнова // *Аллергология и иммунология*. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 478–480.
13. Новиков Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. — Витебск : ВГМУ, 2006. — 198 с.
14. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова. — М. : МИА, 2015. — 141 с.
15. Increased IgE+ B Cells in Sputum, but Not Blood, Bone Marrow, or Tonsils, after Inhaled Allergen Challenge in Subjects with Asthma / J.P. Oliveria [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med*. — 2017. — Vol. 196 (1). — P. 107–109.
16. B-lymphocytes regulate airway granulocytic inflammation and cytokine production in a murine model of fungal allergic asthma / S. Ghosh [et al.] // *Cell Mol Immunol*. — 2015. — Vol. 12 (2). — P. 202–212.
17. T-regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions / E. Mamessier [et al.] // *Rev. Mal. Respir*. — 2005. — Vol. 22. — P. 305–311.
18. Содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой / Е.Э. Кремер [и др.] // *Российский аллергологический журнал*. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
19. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma / H. Z. Shi [et al.] // *Clin. Immunol*. — 2004. — Vol. 113. — P. 172–178.
20. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия, 5-е изд., перераб. и доп. / Г. Н. Пономаренко. — М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2014. — 368 с.