

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 4 (67), декабрь 2021 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. Журнал основан в 2003 году. С 2003–2004 гг. носил название «Научно-практический журнал Аллергология и иммунология в педиатрии». В 2004 году переименован и носит название «Аллергология и иммунология в педиатрии».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕЧАТНЫЙ ОРГАН АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

Учредитель и издатель:	Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел.: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru
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	Ю. С. Смолкин , д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент АДАИР, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия
Заместитель главного редактора	Н. А. Лян , к.м.н., ведущий научный сотрудник, ГАУЗ МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва, Россия
Главный научный консультант	И. И. Балаболкин , д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия
Научный консультант	Р. Я. Мешкова , д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия
Заместитель научного консультанта	С. С. Масальский , к.м.н., ответственный секретарь АДАИР, Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Москва, Россия
Редакционная коллегия	Э. Б. Белан — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; Р. А. Беловолова — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; О. В. Борисова — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; Е. А. Бородулина — д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; В. А. Булакова — д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; А. В. Жестков — д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; О. В. Зайцева — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; И. Н. Захарова — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; А. В. Караулов — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; И. В. Кондратенко — д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; Н. Г. Короткий — д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; И. М. Корсунская — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; А. В. Кудрявцева — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; Л. В. Лусс — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; С. Г. Макарова — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия; Т. Г. Маланичева — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; Н. В. Маложиная — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; Т. П. Маркова — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; Д. Ш. Мачарадзе — д.м.н., профессор кафедры, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; Н. Б. Мигачева — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; Д. Б. Мунблит — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; Д. Ю. Овсянников — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; А. Н. Пампура — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; Д. В. Печуров — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; В. А. Ревякина — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; Г. И. Смирнова — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; Р. Ф. Хакимова — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; М. А. Хан — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; А. А. Чебуркин — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; Э. В. Чурюкина — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; М. А. Шевцов — к.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; М. Шури — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.



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.

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. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.12.2021 г. При перечислении любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» обязательны. Все права защищены. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons (CC). Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписный индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 67 • Number 4 • December 2021

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). The journal was founded in 2003. From 2003–2004 it was called Scientific and Practical Journal of Allergology and Immunology in Pediatrics. From 2004 to the present time it is called «Allergology and Immunology in Pediatrics». The journal is published 4 times a year.

OFFICIAL JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Founder and publisher of the journal:

Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russian Federation, phone: +7 495 2257104, www.adair.ru • adair@adair.ru

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

Smolkin Yuri S., Dr. of Sci., professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-president APAIR, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Associate Editor

Lyan Natalya A., Cand. of Sci., Leading Research Associate, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., Dr. of Sci., professor, corresponding member of RAS, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Deputy Scientific Consultant

Masalskiy Sergey S., Cand. of Sci., APAIR Secretary, Physician, Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Moscow, Russian Federation

Editorial Board

Belan Eleonora B. – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Belovolova Rozaliya A.** – Dr. of Sci., Assistant of the Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Borisova Olga V.** – Dr. of Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Borodulina Elena A.** – Dr. of Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Bulgakova Vilya A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Chebуркин Andrei A.** – Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Churyukina Ella V.** – Cand. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Karaulov Aleksander V.** – Dr. of Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Khakimova Rezeda F.** – Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Khan Maya A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Kondratenko Irina V.** – Dr. of Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Korotkiy Nikolay G.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Korsunskaya Irina M.** – Dr. of Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Kudryavtseva Asya V.** – Dr. of Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Luss Ludmila V.** – Dr. of Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Macharadze Dali** – Dr. of Sci., Professor of the Department, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Makarova Svetlana G.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Malanicheva Tatiana G.** – Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maluzhinskaya Natalia V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Markova Tatiana P.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Migacheva Natalya B.** – Dr. of Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Munblit Daniil B.** – Dr. of Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Ovsyannikov Dmitry U.** – Dr. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Pampura Alexander N.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergy and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Pechukurov Dmitry V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Revyakina Vera A.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Shevtsov Maxim A.** – Cand. of Sci., FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Shurin Michael** – Dr. of Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Smirnova Galina I.** – Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Zakharova Irina N.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Zaytseva Olga V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Zhestkov Aleksander V.** – Dr. of Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation



ОБЗОР

- ВЛИЯНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА
НА ИММУНОПАТОГЕНЕЗ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
У ДЕТЕЙ
А.В. Жестков, О.О. Побежимова 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
Л.Ю. Барычева, А.С. Идрисова, Е.С. Кузьмина, О.В. Агранович, К.С. Межидов 12
- ВОПРОСЫ ИММУНОДИАГНОСТИКИ В ПРЕПОДАВАНИИ ФТИЗИАТРИИ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
Е.П. Еременко, А.В. Калинин, Б.Е. Бородулин, Е.А. Амосова, Е.С. Вдоушкина, Т.Е. Ахмерова 20
- КЛИНИЧЕСКИЙ, ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ
И ПРОТИВОРЕЦИДИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ ОЗОНОТЕРАПИИ
ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ
Я.Ю. Иллек, И.Г. Сутина, Н.В. Хлебникова 29

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

- ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
ВО ВРЕМЕННОМ АСПЕКТЕ
И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова 39
- АНАЛИЗ АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКОГО СПЕКТРА В Г. ЕКАТЕРИНБУРГЕ
Ю.Н. Емелина, О.А. Воронцова, Е.К. Бельтюков 42

REVIEW

- INFLUENCE OF INTESTINAL MICROBIOTA
ON THE IMMUNOPATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS
IN CHILDREN
A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova 4

ORIGINAL ARTICLE

- PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF PRO-INFLAMMATORY
INTERLEUKINS AT NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC
ENCEPHALOPATHY
L.Yu. Barycheva, A.S. Idrisova, E.S. Kuzmina, O.V. Agranovich, K.S. Mezhdov 12
- QUESTIONS OF IMMUNODIAGNOSTICS IN THE TEACHING
OF PHTHISIOLOGY FOR STUDENTS OF THE PEDIATRIC FACULTY
E.P. Eremenko, A.V. Kalinkin, B.E. Borodulin, E.A. Amosova, E.S. Vdoushkina, T.E. Akhmerova 20
- CLINICAL, IMMUNOMODULATING AND
ANTI-RECIDIVE EFFECTS OF OZONE THERAPY
IN PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN
Ya.Yu. Illek, I.G. Suetina, N.V. Khlebnikova 29

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

- CHANGE IN THE MICROBIOTA
OF BRONCHIAL TREE IN CHILDREN
WITH BRONCHIAL ASTHMA FROM PAST TO OUR DAYS
I.A. Fedorov, O.G. Rybakova 39
- ANALYSIS OF THE AEROPALINOLOGICAL
SPECTRUM IN YEKATERINBURG
Yu.N. Emelina, O.A. Vorontsova, E.K. Beltyukov 42

Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей

REV - обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Статья поступила 04.08.2021

Статья принята в печать 05.09.2021

УДК: 616.516.5-092:612.017.1

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют о конфликте интересов: Жестков А.В. входит в редакционную коллегию журнала

**А.В. Жестков, О.О. Побежимова**

ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18, Россия

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет», заслуженный деятель науки, ORCID ID 0000-0002-3960-830X, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет», ORCID ID 0000-0001-9593-4807, e-mail: immunolog-samara888@yandex.ru

Особое внимание уделяется атопическому дерматиту (АтД) как одному из наиболее ранних и частых клинических проявлений аллергии у детей. АтД — мультифакторное заболевание, развитие которого тесно связано с генетическими дефектами иммунного ответа и неблагоприятными воздействиями окружающей среды. Установлено, что действие этих факторов определяет темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста. Одним из таких факторов является нарушение микробиоты кишечника, которая играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием в формировании атопии. Было показано, что у 80–95% больных АД отмечается дисбиоз кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост стафилококка. Применение современных молекулярно-генетических технологий позволило получить достаточно полные представления о числе, генетической неоднородности и сложности бактериальных компонентов микробиоты кишечника, в то время как клинические исследования показали значимость ее взаимодействий с организмом-хозяином в формировании различных форм патологии. Установлено, что микробиота кишечника человека является эволюционно сложившейся совокупностью микроорганизмов, существующей как сбалансированная микроэкологическая система, в которой симбиотная микрофлора находится в динамическом равновесии, формирует микробные ассоциации, занимающие в ней определенную экологическую нишу, и относится к важнейшим факторам, влияющим на здоровье человека.

Кишечная микробиота, возможно, влияет на этиопатогенез, но точный механизм ее действия до сих пор неясен. Это живые микроорганизмы с иммуномодулирующим действием, которые стимулируют цитокины T_H1 и подавляют ответ T_H2 . Наиболее часто используемые пробиотики являются частью кишечной микрофлоры, включая лактобациллы, бифидобактерии и энтерококки.

Цель данной статьи: систематизировать имеющуюся на сегодняшний день информацию о влиянии состава микрофлоры кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунопатогенез, микробиота кишечника, пробиотики.

Для цитирования: Жестков АВ, Побежимова ОО. Влияние состава микробиоты кишечника на иммунопатогенез атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 4–11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Influence of intestinal microbiota on the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

Received 04.08.2021

The article is accepted for publication 05.09.2021

There is no source of funding.

Conflict of interest: A.V. Zhestkov is a member of the editorial board.

A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russia Federation, 18 Gagarina str., 443079, Samara, Russian

Для корреспонденции:

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГОУ ВО «Самарский Государственный Медицинский Университет»,

ORCID ID 0000-0001-9593-4807,

Адрес: Россия, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, 18,

E-mail: immunologsamara888@yandex.ru

For correspondence:

Olga O. Pobezhimova, Graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University,

ORCID ID 0000-0001-9593-4807,

Address: 18 Gagarina str., 443079, Samara, Russian,

E-mail: immunologsamara888@yandex.ru.

Zhestkov Alexander Viktorovich, MD, PhD, Professor, Chief of Department of Microbiology, Immunology and Allergology Samara State Medical University, ORCID ID 0000-0002-3960-830X, email: avzhestkov2015@yandex.ru.

Pobezhimova Olga Olegovna, graduate student of department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology Samara State Medical University, ORCID ID 0000-0001-9593-4807, email: ImmunologSamara888@yandex.ru.

Particular attention is paid to atopic dermatitis (AD) as one of the earliest and most frequent clinical manifestations of allergy in children. AD is a multifactorial disease, the development of which is closely related to genetic defects in the immune response and adverse environmental influences. It was found that the action of these factors determines the rate of development of AD, especially in young children. One of these factors is a violation of the intestinal microbiota, which plays an essential role in the development of the child's immune system and has a protective effect in the formation of atopy. It has been shown that 80-95% of patients with AD have intestinal dysbiosis, while, along with a deficiency of lactobacilli and bifidobacteria, there is an excessive growth of *Staphylococcus*.

The use of modern molecular genetics technologies made it possible to obtain a fairly complete understanding of the number, genetic heterogeneity and complexity of the bacterial components of the intestinal microbiota, while clinical studies have shown the importance of its interactions with the host organism in the formation of various forms of pathology. It has been established that the human intestinal microbiota is an evolutionary set of microorganisms that exists as a balanced microecological system in which the symbiotic microflora is in dynamic equilibrium, forms microbial associations that occupy a certain ecological niche in it, and is one of the most important factors affecting human health.

The gut microbiota plays an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis, which causes immunosuppression, but the exact mechanism of its action is still unclear. It is widely known that probiotics act on the immune system. These are living microorganisms with immunomodulatory effects that stimulate T_H1 cytokines and suppress T_H2 responses, which are being investigated for the treatment of several diseases. The most commonly used probiotics are part of the intestinal microflora such as lactobacilli, bifidobacteria and enterococci.

The purpose of this article: to systematize the information available today on the influence of the composition of the intestinal microflora on the immunopathogenesis of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, immunopathogenesis, intestinal microbiota, probiotics.

For citation: Zhestkov AV, Pobezhimova OO. Influence of intestinal microbiota on the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 4–11. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-4-11>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) представляет собой хроническое воспаление кожи, в основе которого лежат иммунные механизмы, клинически характеризующееся зудом, сухостью кожи и высыпаниями [1].

АтД одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которое встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах. К настоящему времени распространенность АтД в Европе составляет 15,6%, в США — 17,2%, в Японии — 24%, в России — 30–35% [2].

Воспаление и зуд кожи, косметические дефекты, нарушения сна существенно снижают качество жизни пациента, являются психофизиологическим бременем не только для него, но и для всех членов семьи. Кроме того, АтД является первым проявлением «аллергического марша» и значимым фактором риска развития аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА) у детей в будущем [3].

Молекулярные исследования, проведенные в последние годы, способствовали созданию новой концепции патогенеза АтД, включающей триаду ведущих механизмов: генетическая предрасположенность к атопии, нарушения целостно-

сти эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [4].

В последнее время ученые пытаются установить значимость нарушений микробиоты кишечника как облигатных факторов, определяющих темпы развития АтД, особенно у детей раннего возраста [5].

Микробиом кишечника играет существенную роль в становлении иммунной системы ребенка и обладает протективным действием при формировании атопии [6]. Так, установлено, что у 80–95% больных АтД отмечаются нарушения микробиоты кишечника, при этом наряду с дефицитом лактобактерий и бифидобактерий наблюдается избыточный рост *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* с измененными свойствами, грибов рода *Candida* и др., что в свою очередь приводит к повышенной колонизации *Staphylococcus aureus*. Колонизация золотистым стафилококком и наличие грибковой инфекции (*Candida albicans*) способствуют активации T_H17 , что увеличивает тяжесть течения АтД [7].

Состав и численность кишечной микробиоты зависят от отдела пищеварительного тракта. В желудке обнаруживают представителей родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*. В двенадца-

типерстной кишке количество микроорганизмов не превышает 10⁵ клеток на 1 мл содержимого, а видовой состав представлен лактобактериями, бифидобактериями, бактероидами, энтерококками, дрожжеподобными грибами. В тонкой кишке численность микроорганизмов колеблется от 10⁴ до 10⁷ клеток на 1 мл содержимого кишки. Микробиота толстой кишки представлена в основном анаэробными бактериями — общее количество анаэробов достигает 10¹³ клеток на 1 мл содержимого кишки, что составляет почти 90 % всех микроорганизмов в толстой кишке, которые представлены кишечной палочкой с нормальными ферментативными свойствами, бифидобактериями и лактобактериями [8]. Последние научные данные свидетельствуют о том, что лактобактерии обеспечивают колониальную резистентность биотопа, выделяют бактериоцины, препятствуют колонизации патогенной и подавляют размножение условно-патогенной флоры. При этом преобладают виды *Lactobacillus plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. casei*, *L. brevis*, *Bifidobacterium longum*, *B. adolescentis*, *B. bifidum* [9].

По локализации различают пристеночную (мукозную) и внутрипросветную микрофлору. Пристеночной микрофлоры в 6 раз больше, чем внутрипросветной. Аэробные бактерии составляют сопутствующую (факультативную) микрофлору толстой кишки, а стафилококки, клостридии, протей, грибы рода *Candida* — остаточную (транзиторную). На факультативную микрофлору приходится 9,5 %, на транзиторную — 0,5 % микроорганизмов [10].

Микробиота кишечника и ее компоненты (липополисахариды, пептидогликаны, суперантигены, бактериальные ДНК) способны стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет, иммунную защиту и ограничивать развитие воспалительных реакций. При этом реализуется особый тип регуляции экспрессии генов бактерий, зависящий от плотности их популяции, так называемая «Чувство кворума» (Quorum Sensing (QS)). С помощью сигнальных молекул QS систем происходит межклеточная коммуникация бактерий в популяциях, обеспечивающая координированный ответ бактерий на изменение условий среды [11].

Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях [12].

Известно, что многочисленные бактерии, населяющие кишечник, в частности *Bacteroides fragilis*, *Faecalis bacterium prausnitzii*, и бактерии, принадлежащие к кластерам *Clostridium* IV и XI, через различные механизмы оказывают модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины, в различных органах и тканях, включая кожу [13].

Продуцируемые кишечными бактериями короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), особенно бутират, подавляют иммунные реакции, снижая пролиферацию клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, их миграцию и адгезию. За счет торможения гистондеацетилазы и инактивации передачи сигналов NF-κB КЖК регулируют как активацию, так и апоптоз иммунных клеток. С другой стороны, ингибирование гистондеацетилазы способствует пролиферации регуляторных клеток, участвующих в различных физиологических процессах в коже, включая регуляцию роста волосяного фолликула, дифференцировку клеток и заживление ран. Также показано, что кишечный микробиоценоз может определять физиологические и патологические процессы в коже, регулируя иммунный ответ через транслокацию кишечных бактерий и их метаболитов непосредственно в кожу. В случае повышения проницаемости кишечных барьеров находящиеся там бактерии, а также их метаболиты попадают в кровоток, достигают кожи и могут влиять на ее гомеостаз [14].

Кишечный микробиом, существенно влияет на микробиом кожи. КЖК, синтезируемые кишечной микрофлорой, в частности пропионат, ацетат и бутират, играют ключевую роль в определении микробиомного профиля кожи, влияя на механизмы иммунной защиты. Микроорганизмы рода *Propionibacterium*, например, способны в значительных количествах продуцировать КЖК, преимущественно ацетат и пропионат, которые, в свою очередь, проявляют выраженный антимикробный эффект в коже в отношении наиболее распространенных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*. В то же время *Staphylococcus epidermidis* и *Propionibacterium acnes*, хорошо изученные кожные комменсальные микроорганизмы, в меньшей степени подвержены влиянию КЖК по сравнению с другими представителями кожной микрофлоры [15].

В ряде исследований была продемонстрирована связь между нарушением состава кишечной микрофлоры (кишечным дисбиозом) и АтД. В частности, применение метагеномного анализа образцов стула у пациентов с АтД продемонстрировало значительное снижение численности *F. prausnitzii* этих больных по сравнению с контрольной группой. Параллельно наблюдалось снижение продукции КЖК кишечной микрофлорой у пациентов с АтД. Авторы подчеркивают наличие связи между уменьшением численности *F. prausnitzii*, с одной стороны, и нарушением эпителиального барьера и вторично возникающим воспалением — с другой. В свою очередь, нарушение кишечного барьера на фоне дисбиоза способствует проникновению антигенов, микробов и их токсинов в кровоток и взаимодействию их с тканями-мишенями, включая кожу, где они запускают или усиливают иммунные реакции, приводящие к дальнейшему повреждению тканей [16].

В последние годы появились дополнительные данные о благоприятном влиянии изменения состава микробиоты кишечника на течение АтД, путем добавления к лечению пробиотиков [17].

Пробиотики модулируют общий микробиом и иммунный статус, улучшая кишечный барьер; эти эффекты могут быть ответственны за снижение тяжести аллергических явлений и атопического дерматита [18].

Пробиотик — это функциональный пищевой ингредиент в виде полезных для человека непатогенных и нетоксикогенных живых микроорганизмов, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу в виде препаратов или в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате нормализации состава и повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника.

Наиболее сильные доказательства их эффективности связаны с использованием пробиотиков для улучшения функционирования кишечника и стимулирования иммунной системы [19].

Пробиотики действуют на экосистему ЖКТ, влияя на иммунные механизмы в слизистой оболочке, взаимодействуя с симбиотическими или потенциально патогенными микробами, генерируя продукты метаболического обмена и коммуницируя с клетками хозяина посредством химических сигналов. Эти механизмы могут приводить к антагонизму с потенциальными патогенами,

улучшению среды ЖКТ, укреплению желудочно-кишечного барьера, отрицательной обратной связи с воспалением и обратной связи с иммунным ответом на антигенные вызовы. Предположительно именно эти феномены дают положительные эффекты, включающие снижение частоты и тяжести диареи, при которой пробиотики применяются чаще всего [20].

Иммунологические эффекты пробиотиков:

- активируют локальные макрофаги, повышая презентацию антигена В-лимфоцитам и повышая продукцию секреторного иммуноглобулина А как местно, так и системно;
- модулируют цитокиновый профиль;
- вызывают толерантность к пищевым антигенам.

Неиммунологические эффекты пробиотиков:

- способствуют пищеварению и конкурируют за питательные вещества с патогенами;
- изменяют местное pH для создания неблагоприятной местной окружающей среды для патогенов;
- вырабатывают бактериоцины для ингибирования патогенов;
- уничтожают супероксидные радикалы;
- стимулируют эпителиальную продукцию муцина;
- усиливают кишечную барьерную функцию;
- конкурируют с патогенами за адгезию;
- модифицируют исходящие из патогенов токсины [21].

На сегодняшний день фармакологическое лечение атопического дерматита далеко от идеала, имеет ряд ограничений и постоянно требует новых подходов. Теория о том, что соответствующая колонизация кишечными бактериями в младенчестве влияет на развитие иммунной системы, подтолкнула к многочисленным клиническим испытаниям, в которых оценивалась эффективность добавок с пробиотиками для профилактики и лечения АтД у детей [22].

Исчерпывающие доказательства полезности пробиотиков отсутствуют, а имеющиеся результаты исследований противоречивы. Лечение атопического дерматита пробиотиками широко изучается также спротиворечивыми результатами [23].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

По заключению Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA), в настоящее вре-

мя отсутствуют доказательства эффективности применения пробиотиков для лечения диареи путешественников, для поддержания здоровья полости рта, для профилактики и лечения экземы и других заболеваний кожи, а также для лечения урологических заболеваний, поддержания микрофлоры влагалища, а также для предотвращения аллергии у детей и взрослых [24].

По данным ученых N. B. Rutten и D. M. Gorissen с соавт. (2015), перинатальный прием пробиотической смеси, состоящей из *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52 и *Lc. Lactis* W58, детьми с высоким риском атопического заболевания оказывал незначительное влияние на состав кишечной микробиоты в течение периода приема добавок. Никаких длительных различий выявлено не было. Независимо от вмешательства или статуса атопического заболевания у детей с течением времени наблюдалась общая микробиота, определяемая возрастом, которая продолжала развиваться между двумя и шестью годами [25].

В результате определения клинического эффекта пробиотиков при лечении АтД у детей учеными Mutong Zhao, Chunping Shen, Lin Ma (2017) был сделан вывод, что пробиотики могут быть вариантом лечения АтД, особенно при умеренной и тяжелой степени тяжести заболевания. Лечение смесью различных видов бактерий или видов *Lactobacillus* показало большую пользу, чем лечение только видами *Bifidobacterium* [26].

В результате 5 рандомизированных контролируемых испытаний, на предмет необходимости участия пробиотиков в лечении АтД, учеными Anisa Z. Zaidi, Sophie E. Moore, Sandra G. Ocala (2021) был сделан общий вывод, что из всех включенных исследований 4 не показали клинически значимых улучшений в использовании пробиотиков для лечения экземы у детей, поскольку они не прошли минимальную клинически значимую разницу (MCID) тяжести экземы, определенную с помощью SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis). Добавление пробиотиков при лечении АтД у детей не показывает клинически значимых различий по сравнению со стандартным лечением в снижении тяжести АтД [27].

По мнению ученых Emilia Rusu, Georgiana Enake и соавт. (2019), пробиотики необходимо добавлять к основному лечению АтД. Для видимого положительного результата от лечения пробиотиками необходимо их принимать в течение

не менее 8 недель. Прием пробиотиков улучшает кишечный барьер, в результате чего снижается кишечная проницаемость, улучшается состав общего микробиома и как следствие этого усиливается иммунный статус у больных АтД. Пробиотики ответственны за уменьшение аллергических явлений и тяжести атопического дерматита [28].

Ученые Wen Jiang, Bing Ni и соавт. (2020) считают, что вмешательства с пробиотиками потенциально снижают частоту и облегчают симптомы АтД у детей, особенно при лечении младенцев и детей в возрасте ≥ 1 года с АтД. Вмешательства с использованием пробиотиков смешанного штамма, как правило, имеют лучший профилактический и лечебный эффект. Оказалось, что пробиотики, вводимые только младенцам, оказывают отрицательный профилактический эффект. Различная продолжительность вмешательства также может повлиять на клинические результаты [29].

В соответствии с мнением ученых Julio Plaza Diaz, Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Mercedes Gil Campos, Angel Gil (2019), развитие иммунной системы ребенка имеет тенденцию быть направленным на фенотип T-helper 2 (T_H2) у младенцев. Чтобы предотвратить развитие детских аллергических/атопических заболеваний, незрелые T_H2 -доминантные неонатальные реакции должны подвергаться созреванию, обусловленному окружающей средой, через микробный контакт в раннем постнатальном периоде. Молочнокислые бактерии и бифидобактерии чаще встречаются в составе кишечной флоры неаллергичных детей. Эпидемиологические данные также показали, что у детей с атопией кишечная флора отличается от здоровых детей. Пробиотики — это живые микробы, способствующие укреплению здоровья, которые могут изменять популяции кишечных микробов таким образом, чтобы приносить пользу хозяину; обнаружено, что повышенное присутствие пробиотических бактерий в кишечной микробиоте коррелирует с защитой от атопии. Необходимо рекомендовать добавление пробиотиков в пищу для профилактики и лечения аллергических заболеваний, особенно атопического дерматита. Прием пробиотиков приводит к клиническим улучшениям, особенно при аллергическом рините и IgE-сенситизированном АтД [30].

Ученые Christine Zone, Mark Underwood (2018) полагают, что колонизация кишечника новорожденного полезными бактериями важна для соз-

дания и поддержания слизистого барьера, таким образом, защищая новорожденного от кишечных патогенов, местного и системного воспаления. На микробиом новорожденного влияют диета младенца, окружающая среда и микробиом матери. Дисбиоз во время беременности увеличивает риск преэклампсии, диабета, инфекции, преждевременных родов и более поздней детской атопии. Дисбактериоз кишечника новорожденных играет важную роль в возникновении колик у доношенных детей, в болезненных процессах, от которых страдают недоношенные дети, включая некротический энтероколит и сепсис, а также в отдаленных исходах новорожденных. Назначение энтеральных пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков во время беременности, кормления грудью и новорожденным необходимо для поддержания баланса общего микробиома, улучшения иммунного статуса и снижения вероятности возникновения АТД у детей [31].

По мнению ученых Monika Marcinkowska, Agnieszka Zagorska и соавт. (2018), у детей, получающих пробиотики, в ответ на введение энтеротоксина β -стафилококка отмечается снижение выработки IL-5 и TGF- β и низкие ответы IL-10 на введение столбнячного анатоксина. Однако не выявляется значительного воздействия пробиотиков на ответы Т-хелперных клеток типа 1 (T_H1) или типа 2 (T_H2) на аллергены или другие стимулы. Единственные другие наблюдаемые эффекты от приема пробиотиков заключаются в снижении чувствительности TNF- α и IL-10 к клещам домашней пыли [32].

Lin Li, Zhen Han и соавт. (2019) пришли к выводу, что добавление пробиотиков как в пренатальном, так и в послеродовом периоде снижает

частоту возникновения АТД у младенцев и детей. Наши результаты показывают, что начало лечения пробиотиками во время беременности и продолжение в течение первых 6 месяцев жизни младенца полезно для снижения риска возникновения АТД и для уменьшения клинических проявлений, степени тяжести и частоты рецидивов АТД [33].

ВЫВОДЫ

- 1) Атопический дерматит (АТД) представляет собой хроническое, наследственно обусловленное аллергическое воспаление кожи, в основе которого лежат генетическая предрасположенность к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже.
- 2) Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях.
- 3) Нарушение кишечного барьера на фоне дисбиоза способствует проникновению антигенов, микробов и их токсинов в кровоток и взаимодействию их с тканями-мишенями, включая кожу, где они запускают или усиливают иммунные реакции, приводящие к дальнейшему повреждению тканей.
- 4) Использование пробиотических добавок может изменить состав кишечной флоры детей, впоследствии модулируя реактивность иммунной системы.
- 5) Эффекты введения пробиотиков для профилактики/лечения аллергических заболеваний и, в частности, АТД все еще противоречивы, и потому нельзя дать окончательных рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мирзоян ВЛ, Разнатовский КИ, Монахов КН. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 64 с. [Mirzoyan VL, Raznatovskii KI, Monakhov KN. Atopicheskii dermatit. Algoritmi diagnostiki i lechenia: uchebnoe posobie. SPb.: SZGMUim. I.I. Mechnikova, 2018. 64p. (In Russ.)]
2. Общероссийская общественная организация «РОДВК», «РААКИ», «СПР». Клинические рекомендации 2020. Атопический дерматит. [Obcherossiskaya obchestvennaya organizaciya «RODVK», «RAAKI», «SPR». Klinicheskie rekomendacii 2020. Atopicheskii dermatit. (In Russ.)]
3. Мигачева НБ. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019; 3 (58): с. 38–44. [Migacheva NB. Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkol'nogo vozrasta g. Samara. Allergologia i immunologia v pediatrii. 2019; 3 (58): p. 38–44. (In Russ.)]
4. Козин ВМ, Козина ЮВ. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2020. 182 с. [Kozin VM, Kozina UV. Klinicheskaya dermatologia: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk: VGMU, 2020. 182 p. (In Russ.)]

5. Peter Yip Fung Chun, Heather Lehman. Current and future monoclonal antibodies in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy and Immunology Clinical Reviews*. 2020; 59 (2): 208 p. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08802-9>.
6. Мухортых ВА. Биомаркеры клеточного и мукозального иммунитета в оценке эффективности комплексной терапии пищевой аллергии у детей: дисс. ... канд. мед.наук. М., 2021. С. 30–32. [Mukhortikh VA. Biomarkeri kletochnogo i mukozalnogo immuniteta v ocenke effektivnosti kompleksnoi terapii pischevoi allergii u detei: diss. ... kan.med.nauk. M., 2021.P. 30–32. (InRuss.)]
7. Jennifer B. Mancuso, Stephanie S. Lee, Amy S. Paller, Yukihiro Ohya, Lawrence F. Eichenfield. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2021; 9 (4): 1462. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.017>.
8. Bo Yan, Yingqi Chen, Catherine Stanton, R Paul Ross, Yuan-Kun Li, Jianxin Zhao, Hao Zhang, Wei Chen. Species-level composition of bifidobacteria and lactobacilli and diversity of intestinal microbiota in infants up to 6 weeks of age. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20 (13): 3036. <https://doi.org/10.3390/ijms20133306>.
9. Ian M. Sims, Gerald W. Tannock. Galacto- and fructooligosaccharides used for the growth in cocultures of bifidobacteria species characteristic of the intestines of infants. *J Applied and Environmental Microbiol.* 2020; 86 (11): 214. <https://doi.org/10.1128/AEM.00214-20>.
10. Salvucci E. Superorganism of the human microbiome and its modulation to restore health. *International Journal of Food Science and Nutrition*. 2019; 70 (7): 781. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1580682>.
11. William E Ruff, Teri M. Grayling, Martin A. Kriegel. Host-Microbiota Interaction in Immune-Mediated Diseases. *J Surveys of nature. Microbiota*. 2020; 18 (9): 521. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0367-2>.
12. Li-Na Dong, Mu Wang, Jian Guo, Jun-Ping Wang. Role of gut microbiota and metabolites in inflammatory bowel disease. *Chinese Medical Journal*. 2019; 132 (13): 1610. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000290>.
13. Maran L. Sprouse, Nicholas Bates, Christa M Felix, Xin-Jung Joyce Wu. Influence of gut microbiota on gut autoimmunity: a focus on T-lymphocytes. *J Immunology*. 2019; 156 (4): 305. DOI: 10.1111/imm.13037.
14. Christa M. Felix, Sheha Tahsin, Xin-Jung Joyce Wu. Host-Microbiota Interaction in Mediating Immune Disorders. *J Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018; 1417(1): 57. <https://doi.org/10.1111/nyas.13508>.
15. Taichi Suzuki, Ruth I Lei. The role of microbiota in human genetic adaptation. *J Science (New York)*. 2020; 370 (6521): 82. <https://doi.org/10.1126/science.aaz6827>.
16. Paula Karasi, Sylvia Maria Rasedo, Claudine Jacot, Anne Marie Ely, Maria de Los Angeles Serradell, Maria C. Urdachi. *Enterococcus durans* EP1 is a promising anti-inflammatory probiotic capable of stimulating sIgA and increasing *Faecalibacterium prausnitzii* abundance. *J The boundaries of immunology*. 2017; 8(1): 88. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00088>
17. Arika Mustafa, Muhammad Ibrahim, Muhammad Asif Rashid, Sumaira Kanwal, Annam Hussein, Asma Sami, Raza Ahmed, Zhu Bo. Genome-wide analysis of four strains of the *Enterobacter cloacae* complex type: understanding the virulence and adaptation of the niche. *J Scientific representative*. 2020; 10 (1): 8150. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65001-4>.
18. Ok-Jin Park, Yongkag Kwon, Chaeyeon Park, Yoon JooSeo, Park Tae Hwan, Songho Jung, Jintek Im, Chulhui Yun, Seung Hyun Han. *Streptococcus gordonii*: pathogenesis and host response to components of its cell wall. *J Microorganisms*. 2020; 8 (12): 1852. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121852>.
19. Anshu Babbar, Venkatesan Naveen Kumar, Rene Bergmann, Israel Barrantes, Dietmar H. Pieper, Andreas Itzek, D. Patrick Nietzsche-Schmitz. Members of a new subgroup of *Streptococcus anginosus* possess virulence-related genes previously seen in *Streptococcus pyogenes*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2017; 307(3): 174. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.02.002>.
20. Fatima Bavani, Carrie Northcott, Lisa Beck, Wilfred R. Sleep Disorders and Atopic Dermatitis: Relationship, Assessment and Treatment. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2021; 9 (4): 1488. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.007>.
21. Monica Celest, Katarzyna Walczak, Tomas Plech. A new look at the potential role of AhR tryptophan ligands in physiological and pathological skin processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (3): 1104. <https://doi.org/10.3390/ijms22031104>.
22. Justine Fenner, Nanette B. Silverberg. Oral supplements for atopic dermatitis. *J Dermatology clinics*. 2018; 36(5): 653. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.010>.
23. Simona Sestito, Enza D'Auria, Maria Elisabetta Baldassarre, Silvia Salvatore, Valeria Tallarico, Ettore Stefanelli, Flora Tarsitano, Daniela Concolino, Licia Pensabene. The role of prebiotics and probiotics in the prevention of allergic diseases in infants. *J The boundaries of pediatrics*. 2020; 1 (5): 546. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.583946>.

24. Dagmar Simon, Andreas Wollenberg, Harald Renz, Hans-Uwe Simon. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *J International Archives of Allergy and Immunology*. 2019; 178 (3): 207. <https://doi.org/10.1159/000497383>.
25. Rutten NB, Gorissen DM, Ek A, Niers LEM, Flieger AM, Besseling-van der Vaart I, Budding AE, Savelkoul PNM, van der Ent SK, Rijkers GT. Long-term development of gut microbiota composition in atopic children: effects of probiotics. *J PloS One*. 2018; 11(8): 501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137681>.
26. Mutong Zhao, Chunping Shen, Lin Ma. Efficacy of probiotic treatment for atopic dermatitis, approaching infants: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatology*. 2018; 57 (6): 635. <https://doi.org/10.1111/jjd.13873>.
27. Anisa Z. Zaidi, Sophie E. Moore, Sandra G. Ocala. Effects of maternal nutritional supplements during pregnancy and lactation on the infant's gut or breast milk microbiota: a systematic review. *J Nutrients*. 2021; 13 (4): 1137. <https://doi.org/10.3390/nu13041137>.
28. Emilia Rusu, Georgiana Enake, RalucaKursaru, Alexandra Aleksescu, RalucaRadu, OanaOnila, Theodora Cavallioti, Florin Rusu, Michaela Posei, Mariana Ginga, Gabriela Radulyan. Prebiotics and probiotics for atopic dermatitis. *J Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18 (2): 926. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7678>.
29. Wen Jiang, Bing Ni, Zhiyu Liu, Xuan Liu, WangqinXie, Irene XY Wu, Xingli Li. The role of probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatric drugs*. 2020; 22 (5): 535. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00410-6>.
30. Julio Plaza Diaz, Francisco Javier Ruiz-Ojeda, Mercedes Gil Campos, Angel Gil. Mechanisms of action of probiotics. *J Advances in Nutrition*. 2019; 10 (1): 49. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
31. Christine Zone, Mark Underwood. Prenatal and postpartum administration of prebiotics and probiotics. *J Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22 (5): 284. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.002>.
32. Monika Marcinkowska, Agnieszka Zagurska, Nikola Faikis, Marcin Kolaczowski, Pavel Pasco. Overview of Probiotic Supplements and Topical Application for the Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis. *J Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2018; 19 (10): 827. <https://doi.org/10.2174/1389201019666181008113149>.
33. Lin Li, Zhen Han, Xiaoping Niu, Guozheng Zhang, YuliangJia, Shungo Zhang, Chii He. Probiotic Supplements to Prevent Atopic Dermatitis in Infants and Children. *J American Journal of Clinical Dermatology*. 2019; 20 (3): 367. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0404-3>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Жестков А. В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Побежимова О. О. — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Прогностическая значимость провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией

RAR – научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Статья поступила 27.09.2021

Статья принята в печать 14.11.2021

УДК: 616-053.3

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.



Д. Ю. Барычева¹, А. С. Идрисова², Е. С. Кузьмина^{1,3}, О. В. Агранович^{1,3}, К. С. Межидов²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 31, Россия

² Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, 366041, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. И.И. Бисултанова, д. 101, Россия

³ Краевая детская клиническая больница, 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Идрисова Аминат Султановна, заместитель главного врача по лечебной работе, Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, г. Грозный, соискатель кафедры иммунологии с курсом ДПО Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, ORCID ID 0000-0001-5161-3470, e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Кузьмина Екатерина Сергеевна, врач-невролог психоневрологического отделения, Краевая детская клиническая больница, заочный аспирант кафедры иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, e-mail: katerinamedic@mail.ru

Агранович Олег Виленович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрореабилитации, Ставропольский государственный медицинский университет, заведующий психоневрологическим отделением, Детская краевая клиническая больница, ORCID ID 0000-0002-0261-612X, e-mail: oagranovich@yandex.ru

Межидов Казбек Султанович, к.м.н., главный врач Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки, г. Грозный, ORCID ID 0000-0002-6032-6286, e-mail: kmezhdov@mail.ru

Актуальность. Гипоксически-ишемическое повреждение ЦНС сопровождается гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов у новорожденных. Перинатальные воспалительные реакции способствуют формированию неблагоприятных исходов.

Методы исследования. Анализ цитокинового профиля в сыворотке крови выполнен у 45 доношенных новорожденных методом твердофазного иммуноферментного анализа в течение 4–96 ч. после рождения. У 32 детей определялись признаки ГИЭ 2 ст., у 13 — ГИЭ 3 ст. Неблагоприятные неврологические последствия сформировались у 47,4% детей.

Результаты исследования. Выявлено повышение уровней ИЛ-1β — 17,7 [13,6; 25,4] и ИЛ-6 — 35,2 [24,9; 45,0] у новорожденных с ГИЭ. Установлено существенное увеличение провоспалительных цитокинов у пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с благоприятными. При прогнозировании инвалидизирующих последствий ГИЭ установлена высокая предсказательная ценность для ИЛ-1β и ИЛ-6.

Заключение. У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдается увеличение ИЛ-1β и ИЛ-6 в сыворотке крови. В качестве предикторов инвалидизирующих последствий ГИЭ целесообразно использовать увеличение ИЛ-1β > 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95% CI: 2,90–56,58) и ИЛ-6 > 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95% CI: 2,46–52,15).

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, провоспалительные интерлейкины.

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, член-корр. РАН, доктору медицинских наук, профессору Куличенко А.Н. за помощь в организации исследования.

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Идрисова АС, Кузьмина ЕС, Агранович ОВ, Межидов КС. Прогностическая значимость провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 12–19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация,

ORCID ID 0000-0002-4069-0566,

Адрес: 355002, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 31, Россия

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

For correspondence:

Barycheva Liudmila Yur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation,

ORCID ID 0000-0002-4069-0566,

Address: 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Predictive significance of pro-inflammatory interleukins at newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

Received 27.09.2021

The article is accepted for publication 14.11.2021

There is no source of funding and no conflict of interest.

L.Yu. Barycheva¹, A. S. Idrisova², E. S. Kuzmina^{1,3}, O. V. Agranovich^{1,3}, K. S. Mezhdov²

¹ Federal State Budgetary Institution for Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health, Russian Federation; Department of Immunology; 310, Mira st., Stavropol, 355002, Russia

² Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Chechenskaya Respublika, 101 ul. I.I. Bisultanova, Grozny, 366041, Russia

³ Children's Regional Clinical Hospital, 3 Semashko st., Stavropol, 355029, Russia.

Barycheva Liudmila Yur'evna, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru

Idrisova Aminat Sultanovna, Deputy Chief Physician for Medical Work, Republican Children's Clinical Hospital E.P. Glinka, Grozny, graduate student of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol State Medical University, Russian Federation, ORCID ID 0000-0001-5161-3470, e-mail: aminat.idrisova.78@mail.ru

Kuzmina Ekaterina Sergeevna, Neurologist Psychoneurological Department Children's Regional Clinical Hospital, correspondence postgraduate student of the Department of Immunology with a course of continuing professional education, Stavropol, Russian Federation, e-mail: katerinamedic@mail.ru

Agranovich Oleg Vilenovich, Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Neurology and Neurorehabilitation, Stavropol State Medical University, Head of the Psychoneurological Department, Children's Regional Clinical Hospital, Children's Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-0261-612X, e-mail: oagranovich@yandex.ru

Mezhidov Kazbek Sultanovich, Candidate of Medical Sciences, chief physician, Republican Children's Clinical Hospital E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation, ORCID ID 0000-0002-6032-6286, e-mail: kmezhdov@mail.ru

Relevance. Hypoxic-ischemic damage to the central nervous system is accompanied by overproduction of pro-inflammatory interleukins in newborns. Perinatal inflammatory responses contribute to unfavorable outcomes.

Methods of investigation. The analysis of the cytokine profile in the blood serum was performed in 45 full-term newborns by the method of enzyme-linked immunosorbent assay within 4–96 hours after birth. 32 children had the signs of HIE stage 2, 13 children — HIE stage 3. Unfavorable neurological consequences were formed in 47,4% of children.

Research results. Revealed an increase in the levels of IL1 β — 17,7 [13,6; 25,4] and IL6 35,2 [24,9; 45,0] in newborns with HIE. A significant increase in pro-inflammatory cytokines was found in patients with unfavorable outcomes compared with favorable ones. When predicting the disabling consequences of DIE, a high predictive value was established for IL1 β and IL6.

Conclusion. In newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy, an increase in serum IL1 β and IL6 is observed. It is advisable to use an increase in IL1 β >19,4 pg/ml (OR=12,80; 95% CI: 2,90–56,58) and IL6 >40,1 pg/ml (OR=11,33; 95% CI: 2,46–52,15).

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, pro-inflammatory interleukins.

For citation: Barycheva LYu, Idrisova AS, Kuzmina ES, Agranovich OV, Mezhdov KS. Predictive significance of pro-inflammatory interleukins at newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 12–19. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-12-19>

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС является серьезной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, а также неврологических нарушений у выживших детей [1, 2, 3, 4]. В современных исследованиях показана ведущая роль иммунной системы в патогенезе перинатальных поражений ЦНС [1, 2, 3, 4]. Развитие воспалительного ответа, инициированного гипоксически-ишемической травмой, характеризуется заметной активацией резидентных иммунных клеток, микроглии и периферических лейкоцитов, а также увеличением синтеза провоспалительных

цитокинов, способствующих развитию деструктивных процессов в ЦНС [1, 4, 5].

Показано, что цитокины могут увеличивать и уменьшать степень ишемического повреждения головного мозга, определена нейродеструктивная роль ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО- α [2, 6, 7]. Установлено, что показатели отдельных интерлейкинов положительно коррелируют со степенью тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии и могут использоваться в качестве ранних биомаркеров для диагностики церебральных повреждений у новорожденных высокого риска [8].

Цель: определить прогностическую ценность провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС.

При выполнении исследования нами были поставлены вопросы:

1. Изменяется ли содержание провоспалительных интерлейкинов у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС?
2. Являются ли показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 предикторами неблагоприятных неврологических исходов при гипоксически-ишемической энцефалопатии?

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективный когортный анализ цитокиновых профилей проведен у 45 детей, рожденных в ГБУ «Родильный дом» (г. Грозный) с признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС в 2019–2020 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Получено информированное согласие от родителей. В исследование включены дети с умеренной и тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией, гестационным возрастом ≥ 36 недель, весом ≥ 2000 г. Из исследования исключены новорожденные с признаками внутриутробной инфекции, генетически обусловленными заболеваниями, пороками развития, метаболическими нарушениями.

Диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии устанавливали при наличии не менее 3-х критериев: проявления дистресса плода (патологический характер сердцебиений, меконияльный характер околоплодных вод), потребность в респираторной поддержке методом ИВЛ в родильном зале не менее 5 минут, оценка по шкале Апгар 0–3 балла на 1-й минуте, показатели $pH < 7,1$ и (или) $BE < -16$ — при первом анализе КОС в артериальной крови, клинические симптомы неонатальной энцефалопатии (судороги, нарушение мышечного тонуса, рефлексов, сознания), признаки полиорганной недостаточности [9]. Определение кислотно-основного состояния (дефицит буферных оснований BE , лактат, pH крови) выполняли на биохимическом анализаторе GEM Premier 3500 (Instrumentation Laboratory, США). В соответствии с клинической классификацией гипоксически-ишемической энцефалопатии (Sarnat H. B., Sarnat M. S., 1976) [10] в группу ГИЭ 2 ст. включены 32 ребенка, ГИЭ 3 ст. — 13. В контрольную группу вошли 50 здоровых

новорожденных детей, обследованных в связи с физиологической желтухой, сопоставимых с больными детьми по массе тела и гестационному возрасту.

Дети наблюдались неврологом в неонатальном и младенческом периодах, в дальнейшем — в амбулаторно-поликлинических условиях и стационаре с периодичностью 1 раз в 1–3 месяца в зависимости от степени тяжести ГИЭ. Оценку неврологических исходов проводили в возрасте 18 месяцев на базе психоневрологического отделения ГБУ «РДКБ им. Е. П. Глинки» (Грозный). Динамику психомоторного развития оценивали с помощью коэффициентов моторного развития — MQ (Motor quotient) и интеллектуального развития ребенка — DQ (Developmental quotient) [9]. Из 45 новорожденных, включенных в исследование, резидуальные исходы удалось оценить у 38 детей. Трое детей умерли, четверо оказались недоступными для наблюдения. В зависимости от клинического исхода пациенты были разделены на группы: БИ — благоприятный исход, НИ — неблагоприятный неврологический исход или смерть. Под неблагоприятным неврологическим исходом понимали задержку психомоторного развития с показателями $DQ < 75\%$, $MQ < 70\%$ развитие микро- или гидроцефалии, глухоты, слепоты, эпилепсии, детского церебрального паралича.

Количественное определение цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-10) в сыворотке крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест» в соответствии с инструкцией производителя. Образцы крови собирали в течение 4–96 часов после рождения, центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. Супернатанты хранили при -20°C . Исследование проводилось на базе ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора», научно-производственной лаборатории препаратов для диагностики особо опасных и других инфекций.

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программ «Attestat 10.5.1», «Statistica SPSS», «Primer of Biostat 4,0». Количественные значения данных представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха ($Me (Q1-Q)$). Для анализа межгрупповых различий применяли критерии Манна — Уитни, Ньюмена — Кейлса, Данна. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Степень риска

развития неблагоприятного неврологического исхода оценивали по величине отношения шансов (OR). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью. ROC-анализ использовали для определения концентрации интерлейкинов с оптимальной предикторной ценностью в отношении определенного клинического исхода. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У новорожденных с тяжелыми и среднетяжелыми формами ГИЭ регистрировались статистически значимые изменения оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, симптомы угнетения (93,3%), судороги (75,6%), брадикардия (40%), низкие показатели рН крови, увеличение парциального давления углекислого газа, лактата, дефицит оснований.

Уровень летальности составил 6,3%. Неблагоприятные неврологические последствия к 18 месяцам формировались у 47,4% детей в виде задержки психомоторного и речевого развития (47,4%), гидроцефалии (7,9%), микроцефалии (2,6%), эписиндрома (13,6%), потери слуха (5,3%), зрения (2,6%), детского церебрального паралича (10,5%).

Установлено увеличение показателей ИЛ-1 β у новорожденных с ГИЭ, более выраженное при тяжелой форме заболевания (рис. 1а) и неблагоприятных неврологических исходах (рис. 2а). Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем

ИЛ-1 β и клинико-лабораторными показателями, такими как оценка по шкале Апгар на 5-й минуте ($rs = -0,31$, $p = 0,01$) и рН крови ($rs = -0,46$, $p = 0,001$).

Известно, что ИЛ-1 β синтезируется активированными макрофагами и кератиноцитами, способствует экспрессии молекул адгезии, хемотаксису нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов, стимулирует выработку других провоспалительных интерлейкинов — ИФ- γ , ИЛ-6, ФНО- α [11]. В исследовании Szpечht D. с соавт. показано увеличение сывороточного ИЛ-1 β при церебральной ишемии с перивентрикулярной лейкомаляцией и внутрижелудочковыми кровоизлияниями [12]. Выявлено наличие взаимосвязи между высоким уровнем ИЛ-1 β и неблагоприятными неврологическими исходами — формированием ДЦП [13, 14], вентрикуломегалии [15, 16], микроцефалии [13, 16], эписиндрома [17], нарушениями моторного, когнитивного, языкового и социального развития [13, 14, 15, 16], что совпадает с полученными нами данными.

При определении ИЛ-6 отмечено его увеличение в сыворотке крови как при ГИЭ 2, так и ГИЭ 3 ст. Наиболее высокие показатели определены у младенцев с ГИЭ 3 ст. — 72,7 [35,6; 93,4] пкг/л (рис. 1б). Выявлены корреляции между уровнем ИЛ-6 и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте ($rs = -0,44$, $p = 0,002$), рН крови ($rs = -0,65$, $p = 0,001$), дефицитом оснований ВЕ ($rs = -0,47$, $p = 0,001$). Установлена зависимость между уровнем ИЛ-6 и неблагоприятным неврологическим исходом (рис. 2б).

Таблица 1. Характеристика новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией
Table 1. Characteristics of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy

Показатели	ГИЭ (n=45)	Контрольная группа (n=50)	P
Гендерный состав (мальчики/девочки)	33/12 (73,3%/28,1%)	29/21 (58%/42%)	P=0,118
Масса при рождении (г)	3100 (2290; 3495)	3150 (2290; 3495)	P=0,828
ОША, 1-я минута	4 (4; 5)	9 (8; 9)	P=0,0001
ОША, 5-я минута	5 (5; 6)	9 (9; 9)	P=0,0008
Угнетение	93,3%	—	P=0,01
Судороги	75,6%	—	P=0,01
Брадикардия	40%	—	P=0,01
рН крови	7,05 (6,96; 7,15)	7,37 (7,32; 7,44)	P=0,0001
рСО ₂ (мм. рт. ст)	60,7 (60,1; 66,2)	39,0 (36,3; 42,1)	P=0,0001
Дефицит ВЕ (ммоль/л)	-12 (-14; -9,6)	-1,9 (-4,1; 1,05)	P=0,0001
Лактат (ммоль/л)	5,2 (4,25; 7,10)	1,44 (0,76; 2,02)	P=0,0009

Примечание. ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия, ОША — оценка по шкале Апгар, P — статистическая значимость различий между группами (критерий χ^2 , Манна — Уитни).

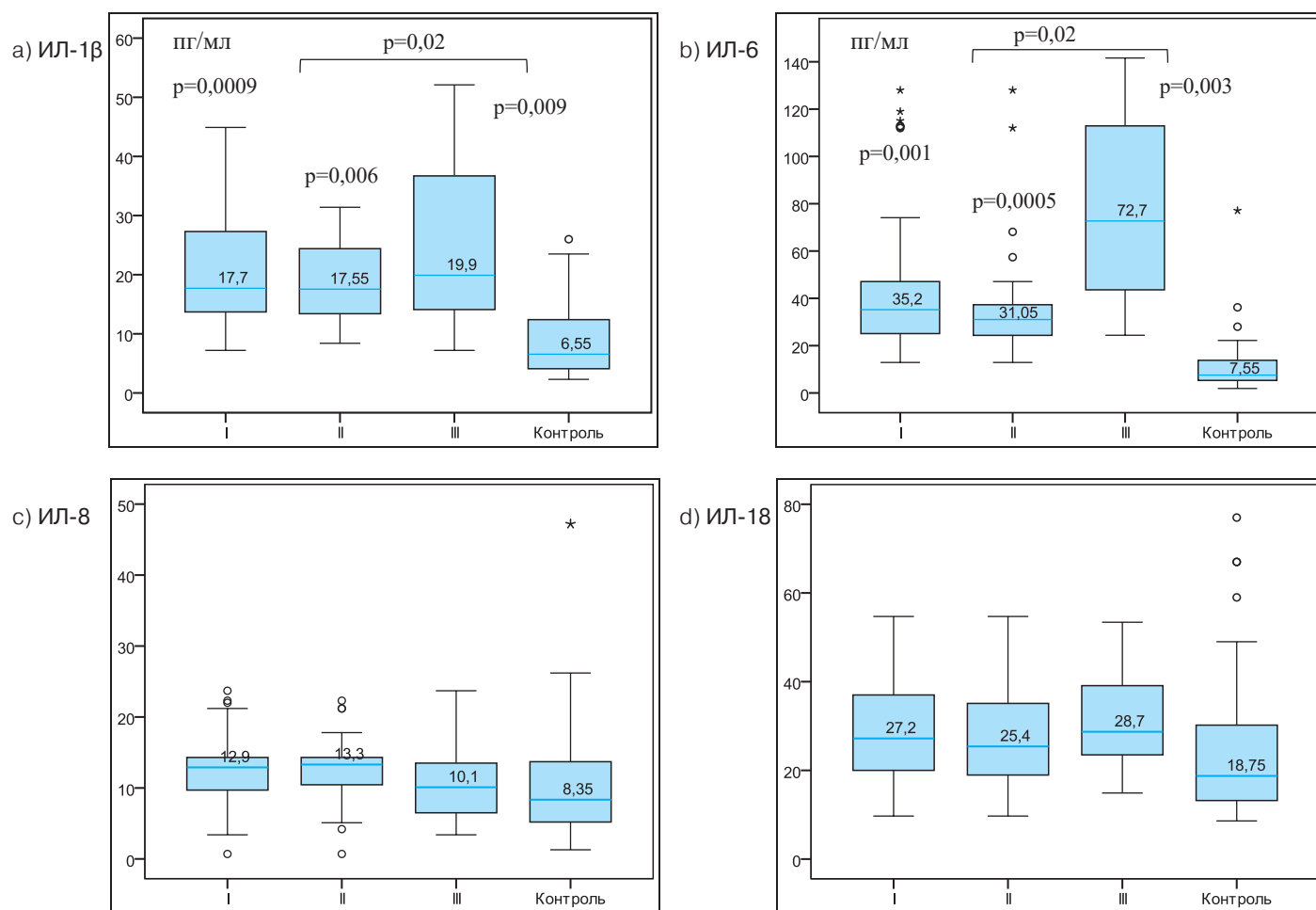


Рис. 1. Содержание провоспалительных интерлейкинов у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Fig. 1. The content of proinflammatory interleukins in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25 – Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной. I – ГИЭ (общая группа), II – ГИЭ 2 ст., III – ГИЭ 3 ст., p – различия по сравнению с контролем и между группами II и III (критерии Ньюмена – Кейлса, Данна).

Принято считать, что ИЛ-6 является ранним маркером воспаления, достигающим пиковых уровней уже через несколько часов после химического и механического повреждения тканей [6]. Существует мнение, что ИЛ-6 играет двоякую роль при гипоксически-ишемическом повреждении головного мозга, действуя как медиатор воспаления в острой фазе и как нейротрофический фактор в отдаленном периоде [2]. В ряде масштабных исследований показано увеличение ИЛ-6 в сыворотке крови у новорожденных с церебральной ишемией [2, 12]. Сообщалось о высоком уровне ИЛ-6 в спинномозговой жидкости, зависящем от степени тяжести ГИЭ и определяющим неврологические исходы [18]. Повышенные уровни ИЛ-6 предсказывали будущие когнитивные и моторные нарушения [13, 14, 15, 19], а также летальный исход. Однако в дру-

гих исследованиях не подтверждено увеличение ИЛ-6 у детей с резидуальными последствиями ГИЭ в период новорожденности, что, вероятно, обусловлено его отсроченным увеличением после гипоксически-ишемической травмы [20].

Содержание ИЛ-8 возрастало в сыворотке крови у младенцев с ГИЭ. Однако статистически значимых отличий от контроля в группах ГИЭ 2 и ГИЭ 3 ст. зарегистрировано не было (рис. 1с). Не установлено корреляций значений ИЛ-8 с оценкой по шкале Апгар, показателями кислотно-основного обмена – pH, дефицитом оснований ВЕ. Выявлено увеличение ИЛ-8 в группе детей с неблагоприятными неврологическими исходами – 13,50 [10,30; 4,80], p=0,03 (рис. 2с).

В экспериментальных исследованиях ранее доказана роль «хемотаксического» ИЛ-8 в повреждении

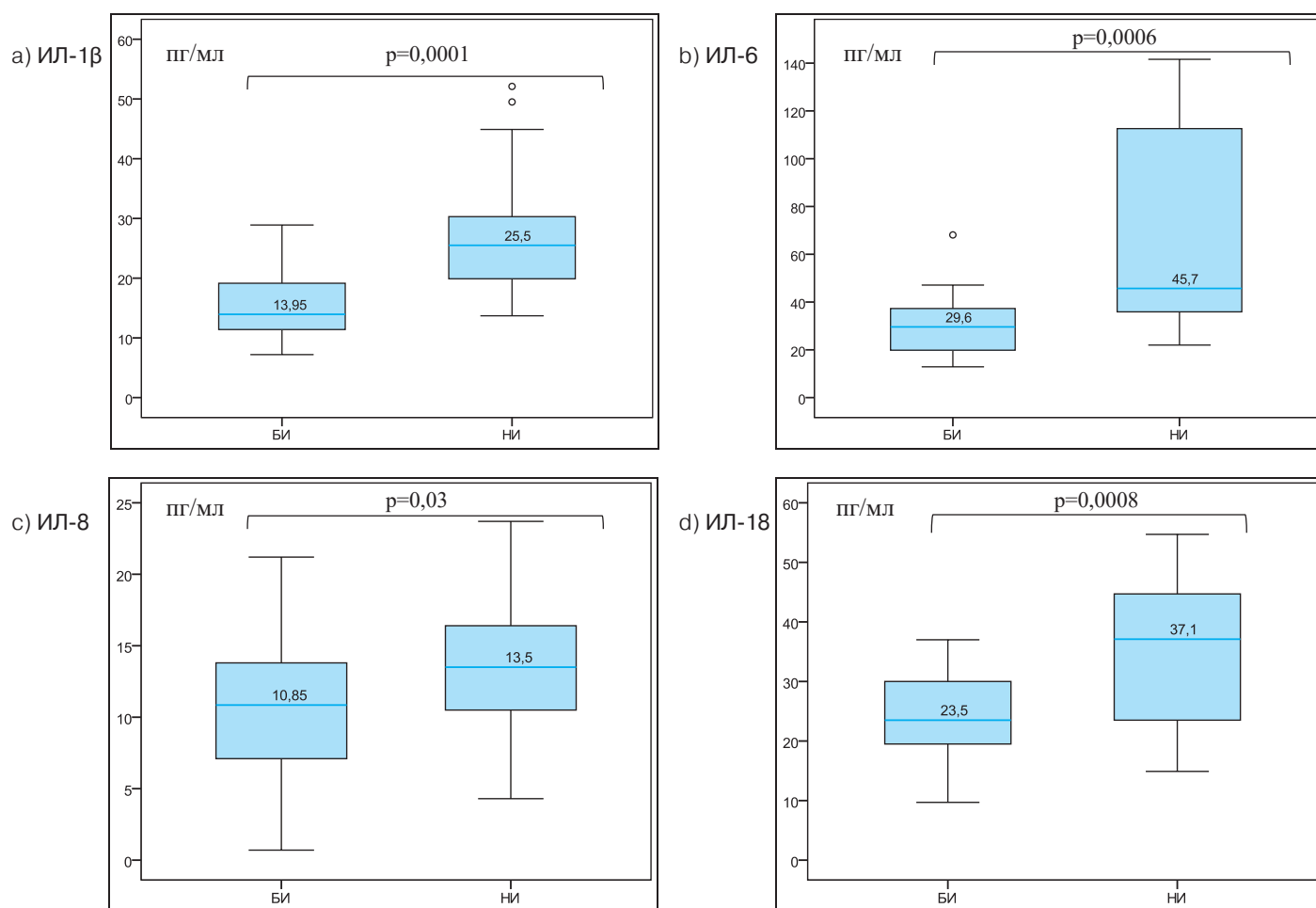


Рис. 2. Содержание провоспалительных интерлейкинов у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией с благоприятным и неблагоприятным исходами

Fig. 2. The content of proinflammatory interleukins in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy with favorable and unfavorable outcomes.

Примечание. На диаграмме для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25–Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной. БИ — благоприятный исход, НИ — неблагоприятный исход, р — различия между группами (критерии Ньюмена — Кейлса, Данна).

головного мозга новорожденных [21]. Клинические результаты определения ИЛ-8 при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС не однозначны. В ряде исследований установлено увеличение ИЛ-8 у новорожденных с тяжелой церебральной ишемией и аномальными результатами нейровизуализации [19, 22]. Высокие уровни ИЛ-8 в сыворотке крови предлагаются в качестве предикторов неблагоприятного неврологического исхода, в том числе тяжелой эпилепсии [23], детского церебрального паралича [13, 14, 18], микроцефалии [13, 14, 16, 18], что не подтверждается другими авторами [24].

При определении ИЛ-18 в нашем исследовании отмечено его увеличение у детей с ГИЭ по сравнению с контролем, однако статистически значимых различий не установлено (рис. 1d). Выявлено повышение показателей у новорожденных с разви-

ем неблагоприятных исходов (37,10 [23,45; 39,80], $p=0,0008$). Установлена корреляционная зависимость средней силы между уровнем ИЛ-18 и pH крови ($rs = -0,56$, $p=0,0001$).

Известно, что ИЛ-18 синтезируется в астроцитах и клетках микроглии, потенцирует синтез ИЛ-2, ИЛ-1β и может опосредовать повреждение белого вещества головного мозга новорожденных [12, 21]. Высокие неонатальные уровни ИЛ-18 коррелируют с развитием детского церебрального паралича, постгеморрагической вентрикуломегалией, дефицитом интеллектуального и моторного развития [12, 25], что совпадает с полученными нами данными.

Диагностическую ценность интерлейкинов для прогнозирования неблагоприятного неврологического исхода определяли их чувствительностью,

специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью. При прогнозировании инвалидизирующих последствий ГИЭ установлена высокая предсказательная ценность только для ИЛ-1 β и ИЛ-6, но не для ИЛ-8 и ИЛ-18.

Увеличение риска формирования неблагоприятного неврологического исхода определялось при увеличении ИЛ-1 β более 19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58, AUC0,86) и ИЛ-6 более 40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15, AUC0,70). Уровни чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной предсказательной ценности составили 85,0 %, 76,2 %, 80,0 %, 76,0 % и 66,7 %, 85,0 %, 82,0 %, 71,0 % соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией наблюдается увеличение ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести заболевания и коррелирующее с клинико-лабораторными показателями — оценкой по шкале Апгар, pH крови, дефицитом BE. Не установлено статистически значимых изменений сывороточных показателей ИЛ-8 и ИЛ-18.

У детей с неблагоприятными неврологическими исходами ГИЭ отмечаются высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, определяемые в первые 4–96 часов после рождения. В качестве факторов риска формирования неблагоприятных инвалидизирующих последствий ГИЭ целесообразно использовать увеличение ИЛ-1 β >19,4 пг/мл (OR=12,80; 95 % CI: 2,90–56,58) и ИЛ-6 >40,1 пг/мл (OR=11,33; 95 % CI: 2,46–52,15).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

AUC (Area under Curve) — площадь под ROC кривой
BE (Base excess) — дефицит оснований
DQ (Developmental quotient) — коэффициент интеллектуального развития
IL — интерлейкины
MQ (Motor quotient) — коэффициент моторного развития
OR (Odds Ratio) — анализ шансов
pH — водородный показатель, кислотность
ROC (Receiver operating characteristic) — анализ качества модели
БИ — благоприятный исход
ГИЭ — гипоксически-ишемическая энцефалопатия
ИЛ — интерлейкины
КОС — кислотно-основное состояние

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каркашадзе ГА, Аникин АВ, Зимина ЕП, Давыдова ИВ, Каримова ХМ. [и др.]. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (5): 452–467. [Karkashadze GA, Anikin AV, Zimina EP, Davydova IV, Karimova KhM. [i dr.]. Recent Information on the Pathogenesis and Treatment of Hypoxic-Ischemic Brain Lesions in Newborns. *Pediatricheskaya farmakologiya. Pediatric pharmacology.* 2016; 13(5): 452–467. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1641>
2. Boskabadi H, Moradi A, Zakerihamidi M. Interleukins in diagnosis of perinatal asphyxia: A systematic review. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2018; 17(5): 303–314. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i5.4598>.
3. Jiang LJ, Xu ZX, Wu MF, Dong GQ, Zhang LL [et al.]. Resatorvid protects against hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Neural Regen Res*. 2020; 15(7): 1316–1325. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.272615>.
4. Xiong LL, Xue LL, Al-Hawwas M, Huang J, Niu RZ [et al.]. Single-nucleotide polymorphism screening and RNA sequencing of key messenger RNAs associated with neonatal hypoxic-ischemia brain damage. *Neural Regen Res*; 2020; 15: 86–95. doi:10.4103/1673-5374.264469
5. Chang Y, Kong R. Ganoderic acid A alleviates hypoxia-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat neural stem cells through the PI3K/AKT/mTOR pathways. *Phytother Res*. 2019; 33: 1448–1456. <https://doi.org/10.1002/ptr.6336>
6. Orrock JE, Panchapakesan K, Vezina G, Chang T, Harris K [et al.]. Association of brain injury and neonatal cytokine response during therapeutic hypothermia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2016; 79: 742–747.
7. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich A J [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86: 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
8. Debillon T, Bednarek N, Ego A. LyTONEPAL: longterm outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. *BMC Pediatr*. 2018; 18: 255. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1232-6>
9. Федеральное руководство по детской неврологии. Под редакцией профессора Гузевой ВИ. М: ООО «МК», 2016; 656 с. [Federal'noe rukovodstvo po detskoj nevrologii. Pod redaktsiey professora Guzevoy VI. Moscow: ООО «МК», 2016; 656 p. (In Russ.)]

10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Archives of Neurology*. 1976; 33(10): 696–705.
11. Sadowska GB, Threlkeld SW, Flangini A, Sharma S, Stonestreet BS. Ontogeny and the effects of in utero brain ischemia on interleukin-1 β and interleukin-6 protein expression in ovine cerebral cortex and white matter. *Int J Dev Neurosci*. 2012; 30(6): 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.06.001>
12. Szepecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Drews K [et al.]. The significance of polymorphisms in genes encoding IL-1 β , IL-6, TNF α , and IL-1RN in the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Childs Nerv Syst*. 2017; 33(11): 1905–1916. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3458-2>
13. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, O'Shea TM [et al.]. Systemic inflammation on postnatal days 21 and 28 and indicators of brain dysfunction 2 years later among children born before the 28th week of gestation. *Early Human Development*, 2016; 93: 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.11.004>
14. Berg JP van den, Westerbeek EA, Broring-Starre T, Garssen J, Elburg RM van. Neurodevelopment of preterm infants at 24 months after neonatal supplementation of a prebiotic mix: A randomized trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016; 63(2): 270–276. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001148>
15. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM, Fordham LA [et al.]. Circulating biomarkers in extremely preterm infants associated with ultrasound indicators of brain damage. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2018; 22: 440–450. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.018>
16. Yanni D, Korzeniewski S, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM [et al.]. Both antenatal and postnatal inflammation contribute information about the risk of brain damage in extremely preterm newborns. *Pediatric Research*. 2017; 82, 691–696. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.128>
17. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich AJ [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86(5): 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
18. O'Hare FM, Watson RW, O'Neill A, Segurado R, Sweetman D [et al.]. Serial cytokine alterations and abnormal neuroimaging in newborn infants with encephalopathy. *Acta Paediatr*. 2017; 106(4): 561–567. <https://doi.org/10.1111/apa.13745>
19. Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, Heeren T, Fichorova RN [et al.]. Circulating inflammatory-associated proteins in the first month of life and cognitive impairment at age 10 years in children born extremely preterm. *Journal of Pediatrics*. 2017; 180: 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.054>
20. Ahearne CE, Chang RY, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Cord Blood IL-16 Is Associated with 3-Year Neurodevelopmental Outcomes in Perinatal Asphyxia and Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy. *Dev Neurosci* 2017; 39: 59–65. <https://doi.org/10.1159/000471508>
21. McAdams RM, Juul SE. The role of cytokines and inflammatory cells in perinatal brain injury. *Neurol Res Int*. 2012; 2012: 561494. <https://doi.org/10.1155/2012/561494>
22. Zareen Z, Strickland T, Eneaney VM, Kelly LA, McDonald D [et al.]. Cytokine dysregulation persists in childhood post Neonatal Encephalopathy. *BMC Neurol*. 2020; 20: 115. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01656-w>
23. Numis AL, Foster-Barber A, Deng X, Rogers EE, Barkovich AJ [et al.]. Early changes in pro-inflammatory cytokine levels in neonates with encephalopathy are associated with remote epilepsy. *Pediatr Res*. 2019; 86: 616–621. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0473-x>
24. Sweetman DU, Strickland T, Melo AM, Kelly LA, Onwuneme C [et al.]. Neonatal Encephalopathy Is Associated With Altered IL-8 and GM-CSF Which Correlates With Outcomes. *Front Pediatr*. 2021; 8: 556216. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.556216>
25. Šumanović-Glamuzina D., Jerković-Raguž M. Cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) in Blood and Cerebrospinal Fluid in Neonatal Hypoxia/Ischemia). *J Cell Immunol*. 2020; 2(4): 183–187. <https://www.scientificarchives.com/journal/journal-of-cellular-immunology>

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Барычева Л. Ю. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ данных, подготовка текста.

Идрисова А. С. — сбор материала, анализ данных.

Кузьмина Е. С. — сбор материала, анализ данных.

Агранович О. В. — анализ данных, редактирование.

Межидов К. С. — анализ данных, математическая обработка материала.

Вопросы иммунодиагностики в преподавании фтизиатрии для студентов педиатрического факультета

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-20-28>

Статья поступила 08.09.2021

Статья принята в печать 10.10.2021

УДК: 378.4:616–002.5:57.083.322

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**Е. П. Еременко, А. В. Калинин, Б. Е. Бородулин, Е. А. Амосова, Е. С. Вдоушкина, Т. Е. Ахмерова***ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия***Еременко Екатерина Павловна**, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID 0000-0001-5909-4070, e-mail: eremenko.ep@mail.ru**Калинин Андрей Викторович**, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-1216-2117, e-mail: kalinkin_43@mail.ru**Бородулин Борис Евгеньевич**, профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, ORCID ID 0000-0002-3063-1538, e-mail: borodulinbe@yandex.ru**Амосова Евгения Андреевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-6209-663X, e-mail: amosova80@mail.ru**Вдоушкина Елизавета Сергеевна**, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID 0000-0003-0039-6829, e-mail: chumanovaliza@mail.ru**Ахмерова Татьяна Ефимовна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID 0000-0001-9326-0933, e-mail: axmerovate@mail.ru

Качество подготовки специалистов медиков закладывается при обучении в медицинском ВУЗе, где закладываются базовые знания, умение ими манипулировать и на основе полученных компетенций формировать практические навыки. Вопросы туберкулезной инфекции занимают значительную долю в работе врача педиатра. Прежде всего это вопросы скрининга детского населения на туберкулез, раннего выявления и специфической профилактики туберкулеза. Для эффективной подготовки студентов педиатрического факультета необходимо в программе заложить теоретические знания, сформировать практические навыки и умения. Поскольку выявление больных туберкулезом осуществляется в лечебно-профилактических учреждениях общей педиатрической сети, необходимо освоение профессиональных компетенций. Подготовка студентов в рамках базовой специальности «фтизиатрия» имеет свои нюансы, обусловленные спецификой медицинского образования, многоликостью туберкулезной инфекции, особенностями организации и оказания противотуберкулезной помощи детскому населению. Обучение специальности «фтизиатрия» требует большого объема специальных знаний, навыков, совершенствования междисциплинарного подхода, в соответствии с требованиями федерального государственного образовательного стандарта.

В статье приводится анализ проводимой системы обучения для студентов педиатрического института в системе online, представлен опыт кафедры по обучению студентов в период дистанционного образования во время распространения новой коронавирусной инфекции. Проведена оценка результатов практического занятия у студентов 6 курса педиатрического факультета (n=123). Выявлено, что не всегда удается заранее предугадать степень понимания учебного материала и даже глубину понимания вопросов в тестовых задачах. Использование научно-доказательных статистических методов оценки тестовых заданий помогает в оптимизации и объективизации контроля знаний и понимании учебного материала.

Ключевые слова: педиатры, туберкулез, иммунодиагностика, профилактика.

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете.

Для цитирования: Еременко ЕП, Калинин АВ, Бородулин БЕ, Амосова ЕА, Вдоушкина ЕС, Ахмерова ТЕ. Вопросы иммунодиагностики в преподавании фтизиатрии для студентов педиатрического факультета. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 20–28. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-20-28>

Для корреспонденции:

Еременко Екатерина Павловна, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,

ORCID ID 0000-0001-5909-4070,

Адрес: Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89,

E-mail: eremenko.ep@mail.ru

For correspondence:

Ekaterina P. Eremenko, associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Candidate of Medical Sciences,

ORCID ID 0000-0001-5909-4070,

Address: 89 Chapayevskaya str., 443099, Samara, Russia

E-mail: eremenko.ep@mail.ru

Questions of immunodiagnostics in the teaching of phthisiology for students of the pediatric faculty

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-20-28>

Received 08.09.2021

The article is accepted for publication 10.10.2021

There is no source of funding and no conflict of interest.

E. P. Eremenko, A. V. Kalinkin, B. E. Borodulin, E. A. Amosova, E. S. Vdoushkina, T. E. Akhmerova

FSBEI of HE «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation, 89 Chapayevskaya str., 443099, Samara, Russia

Eremenko Ekaterina Pavlovna, associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Candidate of Medical Sciences, ORCID ID 0000-0001-5909-4070, e-mail: eremenko.ep@mail.ru

Kalinkin Andrey Viktorovich, associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Candidate of Medical Sciences, ORCID ID 0000-0002-1216-2117, e-mail: kalinkin_43@mail.ru

Borodulin Boris Evgenievich, Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Ministry of Health of the Russia Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, ORCID ID 0000-0002-3063-1538, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Amosova Evgeniya Andreevna, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Russian Ministry of Health, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, ORCID ID 0000-0002-6209-663X, e-mail: amosova80@mail.ru

Vdoushkina Elizaveta Sergeevna, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Russian Ministry of Health, Candidate of Medical Sciences, ORCID ID 0000-0003-0039-6829, e-mail: chumanovaliza@mail.ru

Akhmerova Tatiana Yefimovna, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the «Samara SMU» of the Russian Ministry of Health, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, ORCID ID 0000-0001-9326-0933, e-mail: axmerovate@mail.ru

The quality of training of medical specialists is laid down during training at a medical university, where basic knowledge and the ability to manipulate them are laid, and, on the basis of the acquired competencies, to form practical skills. The issues of tuberculosis infection occupy a significant part in the work of a pediatrician. First of all, these are the issues of screening the child population for tuberculosis, early detection and specific prevention of tuberculosis. For the effective preparation of students of the pediatric faculty, it is necessary to lay theoretical knowledge in the program, to form practical skills and abilities. Since the detection of tuberculosis patients is carried out in medical institutions of the general pediatric network, it is necessary to master professional competencies. The preparation of students within the framework of the basic specialty «phthisiology» has its own nuances due to the specifics of medical education, the diversity of tuberculosis infection, the peculiarities of the organization and provision of anti-tuberculosis care to the child population. Training in the specialty «phthisiology» requires a large amount of special knowledge, skills, improvement of the interdisciplinary approach, in accordance with the requirements of the federal state educational standard. The article provides an analysis of the ongoing training system for students of the pediatric institute in the online system, presents the experience of the department in teaching students during the period of distance education during the spread of a new coronavirus infection. The assessment of the results of practical training among 6th year students of the pediatric faculty (n = 123). It was revealed that it is not always possible to predict in advance the degree of understanding of the educational material, and even the depth of understanding the questions in the test problems. The use of scientific evidence-based statistical methods for evaluating test items helps in optimizing and objectifying knowledge control and understanding the educational material.

Keywords: pediatricians, tuberculosis, immunodiagnostics, prevention.

For citation: Eremenko EP, Kalinkin AV, Borodulin BE, Amosova EA, Vdoushkina ES, Akhmerova TE. Questions of immunodiagnostics in the teaching of phthisiology for students of the pediatric faculty. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 20–28. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-20-28>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений современного медицинского образования является подготовка высококвалифицированных, конкурентоспособных специалистов, повышение их

профессиональных знаний и умений, освоение ими новых инновационных методов [1, 2].

В работе врача-педиатра вопросы профилактики и раннего выявления туберкулезной инфекции имеют важное значение [3, 4]. Для эффективной

подготовки студентов педиатрического факультета необходимо в программе заложить необходимые знания, сформировать практические навыки и умения [5, 6, 7, 8]. Поскольку выявление больных туберкулезом осуществляется в лечебно-профилактических учреждениях общей педиатрической сети (ОПС) необходимо освоение профессиональных компетенций. Подготовка студентов в рамках базовой специальности «фтизиатрия» имеет свои нюансы, обусловленные спецификой медицинского образования, многоликостью туберкулезной инфекции, особенностями организации и оказания противотуберкулезной помощи детскому населению. Обучение специальности «фтизиатрия» требует большого объема специальных знаний, навыков, совершенствования междисциплинарного подхода, в соответствии с требованиями ФГОС.

Согласно ФГОС ВО специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия, утвержденным приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 12.08.2020 № 965 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия», профессиональные компетенции (ПК) по дисциплине фтизиатрия у студентов ПФ следующие: способность и готовность к проведению обследования детей с целью установления диагноза (ПК-1); способность и готовность к назначению лечения детям в амбулаторных условиях (ПК-2); способность и готовность к проведению профилактических мероприятий среди детей и их родителей (ПК-7); способность и готовность к проведению санитарно-просветительной работы среди детей и их родителей (ПК-8). Освоение ПК дисциплины фтизиатрии у студентов педиатрического факультета направлено на овладение следующих навыков: выявление детей и подростков, относящихся к группам риска по туберкулезу; выявление детей и подростков в ранний период первичной туберкулезной инфекции (ПК-1); выявление признаков осложненного течения туберкулеза и проводить его дифференциальную диагностику (ПК-1, 2); выявление источников инфицирования микобактериями туберкулеза детей и подростков (ПК-7); оценка результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы Диаскинтест и проведение дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии (ПК-1, 8); выявление и интерпретация патологических изменений на рентгенограммах

и других источниках лучевого исследования органов грудной клетки (ПК-1, 8); проведение отбора лиц для вакцинации и ревакцинации вакциной БЦЖ и БЦЖ-М, диагностика осложнений вакцинации вакциной БЦЖ и БЦЖ-М (ПК-1, 8); проведение противотуберкулезных мероприятий в детских поликлиниках и стационарах, родильном доме, в детских дошкольных и школьных учреждениях, подростковых коллективах (ПК-7, 8); обследование очага туберкулезной инфекции, определение типа и эпидемиологической опасности очага туберкулезной инфекции (ПК-7, 8), организация наблюдения больных туберкулезом детей и подростков их лечения в амбулаторных условиях, организационные формы проведения амбулаторного лечения (ПК-2) [9].

Иммунодиагностика туберкулезной инфекции лежит в освоении многих профессиональных компетенций врача-педиатра [1, 3, 10].

Изменения в эпидемической ситуации в стране, связанной с распространением новой коронавирусной инфекции, потребовали внедрения новых подходов к преподаванию и оценке знаний в дистанционном формате для сохранения традиций [7, 11, 12].

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 обусловила переход организаций высшего образования на дистанционные формы обучения. Согласно статье 16 Федерального закона № 273 «Об образовании в Российской Федерации» сформировалась возможность реализации образовательных программ с применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий на основе применения информационно-телекоммуникационных сетей при опосредованном (на расстоянии) взаимодействии обучающихся и педагогических работников [13, 14, 15, 16].

«Дистанционное обучение (ДО) — это самостоятельная форма обучения, предоставляющая комплекс образовательных услуг широким слоям населения на любые расстояния посредством современных образовательных технологий и сети Интернет [17, 18]. Обширная информационно-образовательная среда представляет собой систему организованной передачи данных, информационных ресурсов, обучающих платформ и четко сформированного методического обеспечения учебных курсов» [19, 20, 21].

Положительными аспектами ДО являются: проведение интерактивных аудио- и видеоконфе-

ренций в течение определенного периода времени, установления прямой и обратной связи по электронной почте, прослушивания предварительно записанных видеолекций, быстрого обмена заданиями, большой охват студентов во время проведения одного занятия или лекции, участие студентов в обсуждении и голосовании в online-режиме для оценки качества проведенного мероприятия [1, 22].

Однако специфика медицинского образования такова, что большинство формируемых клинических компетенций будущего врача-педиатра неразрывно связано с формами обучения, требующими личного присутствия, это в первую очередь коммуникативные навыки и практические манипуляции, которые в полном объеме невозможно осуществить при дистанционном обучении [23, 24]. Вторым аспектом является несовершенство нормативной базы для осуществления дистанционного обучения; значительные затраты на создание и поддержку работоспособности образовательного контента; необходимость постоянной актуализации информации; наличие сложностей контроля качества размещаемой информации, ее уместности и защиты авторских прав [25, 26].

Третьим аспектом в ограничении дистанционного обучения является: низкая мотивация студентов к просмотру видеолекции и практического занятия; не до конца разработанные объективные методы достоверной оценки конечного и рубежного контроля; отсутствие учебно-методической литературы для педагогического анализа и оценки эффективности дистанционных форм [27, 28]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 применение цифровых технологий в процессе подготовки врачей-педиатров имеют свои особенности, т.к. многие навыки и умения на современном уровне развития технологий не могут быть полноценно приобретены иначе как на аудиторных практических занятиях в очном формате [22, 29]. Это, прежде всего, относится к освоению практических навыков по иммунодиагностике туберкулезной инфекции врачами-педиатрами в общей лечебной сети (компетенции ПК-1, ПК-8 дисциплины «Фтизиатрия»): методы ранней диагностики туберкулеза; оценка результатов пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы Диаскинтест и проведение дифференциальной диагностики вакцинальной и инфекционной аллергии; формировать группы риска по туберкулезу среди детей и подростков [4, 29].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перед началом обучения на кафедре по курсу фтизиатрии все студенты педиатрического факультета 6 курса (n=123) проходили тестирование для оценки входного уровня знаний, которое включало 16 теоретических вопросов, отражающих профессиональные компетенции общего характера по дисциплине «Фтизиатрия», направление подготовки 31.05.02 Педиатрия. Результаты тестирования позволяли представить подготовленность студента к освоению профессиональных компетенций. На ответы студентам отводилось время с расчетом 30 секунд на каждый вопрос, всего 10 минут. Использование интернета и дополнительной литературы во время ответа исключалось.

Практическое занятие состоит из двух блоков: тестовый контроль по теоретическим знаниям, состоящий из 16 вопросов, и автоматизированные задачи (n=12) для оценки клинического мышления учащихся. На тестирование и клинические задачи отводилось 60 и 120 минут соответственно. Результаты практического занятия оценивались: 80 баллов и выше (отлично), 70–79 (хорошо) и 60–69 (удовлетворительно), менее 60% (неудовлетворительно).

По окончании цикла обучения итоговый экзамен проводился в дистанционном формате в соответствии с требованиями санэпидрежима. Экзаменационный билет включал вводный тестовый блок из 10 вопросов и клиническую задачу, приближенную к реалиям, где внутри задачи студент должен продемонстрировать базовые знания, сформировать алгоритм в соответствии с профессиональными компетенциями с применением всех новых клинических рекомендаций по специальности и поставить клинический диагноз. Задача включала 12 вопросов, имеющих различную ценность оценки в баллах. Экзамен проводился в электронной информационной образовательной среде ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Минздрава РФ на платформе системы Moodle — Modular Object-Oriented Dynamic Learning Environment (модульная объектно-ориентированная динамическая обучающая среда). Экзамен проводился одновременно для всех студентов с фиксированным временем 40 минут на весь экзамен. Оценку студент получал сразу после окончания теста, оценки выставлялись системой автоматически в зависимости от количества

набранных баллов, в тестовом режиме приняли систему оценки на десять баллов выше обычной, при баллах 80 и выше (отлично), 70–79 (хорошо) и 60–69 (удовлетворительно), менее 60 % (неудовлетворительно).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тестирование студентов ПФ, рассматриваемое как входной контроль, включало вопросы: насколько опасен туберкулез; заболеваемость в настоящее время; пути заражения туберкулезом; в каком возрасте чаще болеют туберкулезом; передается ли туберкулез половым путем; бывает ли туберкулез врожденный; что такое вакцина БЦЖ и защищает ли она от заболевания туберкулезом; что такое пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест. По итогам тестирования получены различные результаты: отнесли заболевание к особо опасным инфекциям 3,6 %, считали неопасным заболеванием 1,4 %. По показателю заболеваемости ТБ 21 % студентов определяли показатель в процентах, большинство 79 % указали правильно (на 100 тыс. населения). Назвали заболеваемость высокой в 58,9 % случаев. При ответе на вопрос о возрасте заболевания пациентов ТБ студенты ответили, что в 83,3 % чаще болеют лица среднего и старшего возраста, 11 % — лица молодого возраста, дети в 5,7 % случаев. Чаще болеют ТБ бедные слои населения — 45,2 %, разные слои населения — 24,7 %. По путям заражения большинство студентов ответили правильно — 95,9 %. Студенты включили в группу риска мигрантов, лиц, вышедших из мест лишения свободы, наркоманов. Ошибки были в ответах по вопросам эффективности вакцинации, не знали критерии эффективности вакцинации, наибольшие сложности и противоречивые ответы были по вопросам иммунодиагностики туберкулеза, существующим методам, оценке пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, интерпретации проб и определению критерия «выраж туберкулиновой пробы». Пробы Диаскинтест многие не знали.

Для освоения компетенции по изучению вопросов туберкулинодиагностики в дистанционном формате на занятии, посвященном теме иммунодиагностики туберкулеза, студентам представлена лекция и учебные материалы для самостоятельного изучения, контроль знаний в виде тестов и практическое задание по решению клинических задач. Всего в тестировании приняли участие 123

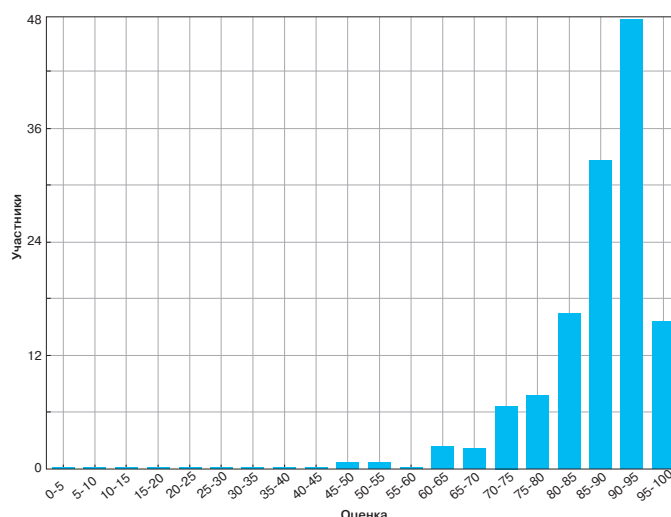


Рис. 1. Результаты оценок теста контроля знаний теоретического материала

Fig. 1. The results of assessments of the test of control of knowledge of theoretical material

человека. Тестовый контроль решал задачу не только оценки знаний студентов, но также и анализа эффективности и корректности тестовых вопросов. В первом блоке 16 тестовых вопросов направлены на проверку знаний тематического материала, результаты ответов представлены на рис. 1. Блок статистической обработки, встроенный в Moodle, показал в целом хороший уровень данного теста в целом (стандартная ошибка 6 %). С помощью коэффициента внутренней согласованности, составившего 47 %, выявлено наличие в данном тестовом блоке вопросов, нуждающихся в коррекции, а также вопросов, на которые студенты массово отвечали неправильно, несмотря на правильность теста. Подобные тест-вопросы обязательно требуют внимания со стороны профессорско-преподавательского состава, т.к. выявляют, с одной стороны, явные пробелы знаний учащихся по каким-либо вопросам с последующим улучшением уровня преподавания; с другой стороны, позволяют найти и скорректировать формулировку тестовых заданий для однозначности трактовки и четкого восприятия студентами вопроса, а также для повышения объективности тест-системы оценки знаний в целом. Показатели индекса легкости и эффективности дискриминации выделили два вопроса, выделяющиеся из общего теста по статистическим показателям (рис. 2).

Более детально проанализированы вопросы 2, 3, 6 и 15, имеющие низкие значения эффектив-

ности дискриминации. В частности, вопрос № 3: «Влияют ли предшествующие результаты пробы Манту у ребенка до 6 лет на решение вопроса о постановке пробы в очередной раз?». Правильный ответ на данный вопрос — «Нет», и 33 % студентов ($n=41$) дали правильный ответ, а большинство 82 (67 %) ответили неправильно («да»). Индекс дискриминации данного вопроса составил 5 %, эффективность дискриминации 12 %. Ошибок в вопросе выявлено не было, однако для более эффективной и объективной оценки знаний данный вопрос был переформулирован и скорректирован для однозначности, четкости и ясности запрашиваемой у обучаемого информации. Также была несколько изменена формулировка вопросов 2, 6 и 15 с целью повышения объективности теста в целом.

Второй блок оценки знаний состоял из клинических задач (рис. 3), целью которых является оценка понимания материала и клинического мышления будущего врача.

Каждая задача состояла из набора исходных данных и блока вопроса оценки понимания диагноза и дальнейшей тактики врача. Справились с обучением в дистанционном формате на достаточном уровне 60 %. Однако по сравнению с результатами ответов на теоретический блок, где почти все студенты отвечали на 85–95 %, клинические задачи выявили более низкие ответы, что говорит о высокой для обучающихся сложности в применении теоретических знаний для практического клинического мышления, приближенной

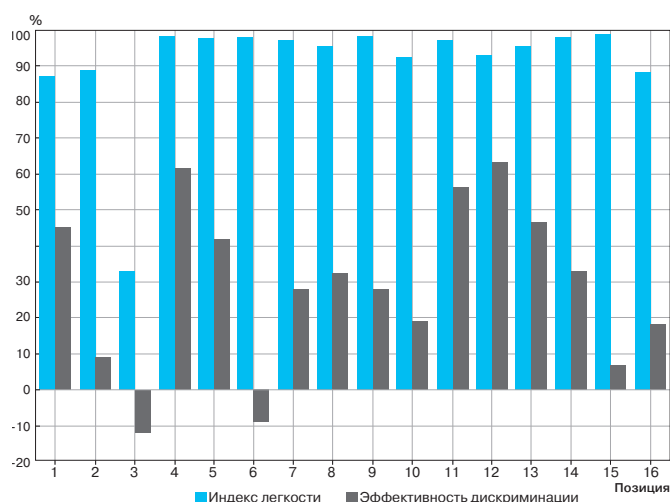


Рис. 2. Статистические показатели теоретического блока оценки знаний студентов

Fig. 2. Statistical indicators of the theoretical block for assessing students' knowledge

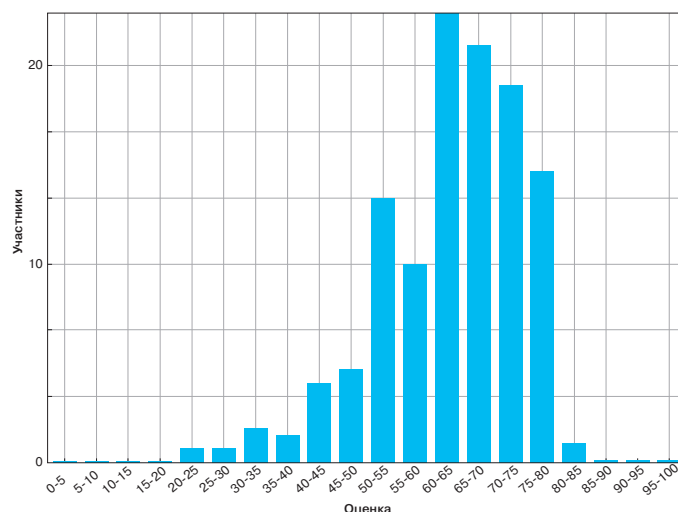


Рис. 3. Результаты оценок клинических задач

Fig. 3. Results of assessments of clinical objectives

к практической деятельности. Данная информация подтверждается индексом легкости блока задач, который составил 61 % (более сложные), по сравнению с 91 % в блоке тестов оценки теории. Используя вспомогательные материалы в дистанционном формате, часть студентов не смогли перенести их в решение практических задач.

Более детальный анализ самих задач не выявил каких-либо резких отклонений статистических показателей, что говорит о корректности вопросов. Основная часть задач имела достаточно высокие показатели индекса эффективности дискриминации 50–75 %, лишь 3 задачи ($n=12$) имели соответствующий показатель на уровне 20 ± 5 %, что потребовало более детального изучения с последующей корректировкой формулировок некоторых вопросов в задаче для ясности и однозначности понимания студентами вопросов задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дистанционное обучение имеет свои особенности. Степень понимания учебного материала и понимание вопросов в тестовых задачах разная у студентов, создание комплаенса студента и преподавателя дистанционно затруднительно. Использование научно-доказательных статистических методов оценки тестовых заданий помогает в оптимизации и объективизации контроля знаний и понимании учебного материала.

Преподавание вопросов ранней диагностики туберкулезной инфекции в дистанционном формате показало хорошую возможность получения

и закрепления теоретических знаний, но выявило низкий уровень применения знаний в решении клинических задач.

Таким образом, преподавание вопросов иммунодиагностики туберкулезной инфекции будет

эффективнее, если будет дополнено реальной клинической практикой. Использование дистанционного формата может быть только вспомогательным компонентом в обучении студентов педиатрического факультета.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородулина ЕА, Калинин АВ, Бородулин БЕ, Вдоушкина ЕС. Дистанционное образование по фтизиатрии для студентов в период распространения COVID-19. Медицинский альянс. 2021; 9 (2):89–94. [Borodulina E. A., Kalinkin A. V., Borodulin B. E., Vdoushkina E. S. Distancionnoe obrazovanie po ftiziatirii dlya studentov v period rasprostraneniya COVID-19. Medicinskij al'yans. 2021; 9 (2): 89–94. (In Russ.)]
2. Кульман Э. «Ответственные профессионалы» и «разборчивые клиенты»: изменения во взаимодействии медицинских профессионалов, государства и общества. Социальная динамика и трансформация профессиональных групп в современном обществе / Под ред. В. А. Мансурова. М.: Изд-во Института социологии РАН, 2007; С. 81–106. [Kul'man Je. «Otvettvennyye professionaly» i «razborchivye klienty»: izmeneniya vo vzaimodejstvii medicinskih professionalov, gosudarstva i obshhestva. Social'naja dinamika i transformacija professional'nyh grupp v sovremennom obshhestve / Under ed. Mansurova VA. M.: Publishing House of the Institute of Sociology RAS, 2007; 81–106. (In Russ.)]
3. Бородулин БЕ, Бородулина ЕА. Дифференциальная диагностика поствакцинальной и инфекционной туберкулиновой аллергии у детей с atopическими заболеваниями. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006; 1: 9. [Borodulin B. E., Borodulina E. A. Differencial'naya diagnostika postvaccinal'noj i infekcionnoj tuberkulinovoj allergii u detej s atopicheskimi zabolevanijami. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih. 2006; 1: 9. (In Russ.)]
4. Бородулина ЕА, Амосова ЕА, Бородулин БЕ, Галилей МВ. Вопросы туберкулинодиагностики у детей в современных условиях. Вопросы современной педиатрии. 2010; (1):70–74. [Borodulina EA, Amosova EA, Borodulin BE, Galilej MV. Voprosy tuberkulinodiagnostiki u detej v sovremennyh usloviyah Voprosy sovremennoj pediatrii. 2010; (1):70–74. (In Russ.)]
5. Лозовская МЭ, Васильева ЕБ, Клочкова ЛВ, Яровая ЮА, Степанов ГА. Новый вектор в преподавании фтизиатрии студентам-педиатрам. Туберкулез и болезни легких. 2019; 97 (5): 73–74. [Lozovskaja MJe, Vasil'eva EB, Klochkova LV, Jarovaja JuA, Stepanov GA. Novyj vektor v prepodavanii ftiziatirii studentam-pediatram. Tuberculosis and lung diseases. 2019; 97 (5): 73–74. (In Russ.)]
6. Мякишева ТВ, Рашкевич ЕЕ, Фролова ЮВ, Василевская ОВ, Колобанова АА. Междисциплинарный подход к преподаванию фтизиатрии на лечебном и педиатрическом факультетах. Смоленский медицинский альманах. 2017; 2: 95–99. [Mjakisheva TV, Rashkevich EE, Frolova JuV, Vasilevskaja OV, Kolobanova AA. Mezhdisciplinarnyj podhod k prepodavaniju ftiziatirii na lechebno i pediatricheskom fakul'tetah. Smolensk medical almanac. 2017; 2: 95–99. (In Russ.)]
7. Павлов ВН, Цыглин АА. Модернизация высшего образования посредством внедрения современных инновационных технологий. Медицинское образование и вузовская наука. 2015; 1(7): 84–86. [Pavlov VN, Cyglin AA. Modernizacija vysshego obrazovaniya posredstvom vnedrenija sovremennyh innovacionnyh tehnologij. Medical education and university science. 2015; 1(7): 84–86. (In Russ.)]
8. Поддубная ЛВ, Зырянова ТВ, Шилова ЕП, Кононенко ВГ. Преподавание фтизиатрии на педиатрическом факультете. Медицина и образование в Сибири. 2015;5:12. [Poddubnaja LV, Zyrganova TV, Shilova EP, Kononenko VG. Prepodavanie ftiziatirii na pediatricheskom fakul'tete. Medicine and education in Siberia. 2015;5:12. (In Russ.)]
9. Филинюк ОВ, Колоколова ОВ, Буйнова ЛН, Кабанец НН, Янова ГВ, Земляная НА. Современные подходы к преподаванию фтизиатрии в условиях внедрения ФГОС ВО. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (4): 52–57. [Filinjuk OV, Kolokolova OV, Bujnova LN, Kabanec NN, Janova GV, Zemljanaja NA. Sovremennye podhody k prepodavaniju ftiziatirii v usloviyah vnedrenija FGOS VO. Tuberculosis and lung diseases. 2017; 95 (4): 52–57. (In Russ.)]
10. Borodulina E, Kudlay D, Vlasova B, Kuznetsova A. Potential use of in vitro tests in the diagnosis of tuberculosis (literature review) Medical Alliance. 2021; 9 (2): 15–21.
11. Никифоров ВВ., Суранова ТГ, Чернобровкина ТЯ, Янковская ЯД, Бурова СВ. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архив внутренней медицины. 2020; 10 (2): 87–93. [Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa., Yankovskaya YaD, Burova SV. Novaya koronavirusnaya infekciya (Covid-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty. Arhiv» vnutrennej mediciny. 2020; 10 (2): 87–93. (In Russ.)]
12. Попова СВ, Климова ТН. Достоинства и недостатки дистанционного образования. Актуальные вопросы современной науки: теория, технология и практика: сб. статей по матер. II Междунар. науч.-практ. конф. Уфа, 2020; С. 249. [Popova

- SV, Klimova TN. Dostoinstva i nedostatki distancionnogo obrazovaniya. Aktual'nye voprosy sovremennoj nauki: teoriya, tekhnologiya i praktika: sb. statej po mater. II Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Ufa, 2020; S. 249. (In Russ.)]
13. Аванесов ВС. Теория и практика педагогических измерений (материалы публикаций). Подготовлено ЦТ и МКО УГТУ-УПИ. 2005; С. 10–85. [Avanesov V.S. Teorija i praktika pedagogicheskikh izmerenij (materials of publications). Prepared by the CT and MCO UGTU-UPI. 2005; P. 10–85. (In Russ.)]
14. Алексеева АЮ, Балкизов ЗЗ. Медицинское образование в период пандемии covid-19: проблемы и пути решения. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020; 11 (2): 8–24. [Alekseeva AYu, Balkizov ZZ. Medicinskoe obrazovanie v period pandemii covid-19: problemy i puti resheniya. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie. 2020; 11 (2): 8–24. (In Russ.)]
15. Приказ Министерства науки и высшего образования РФ от 14 марта 2020 г. № 397 «Об организации образовательной деятельности в организациях, реализующих образовательные программы высшего образования и соответствующие дополнительные профессиональные программы, в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации» [Электронный ресурс] URL: https://minobrnauki.gov.ru/ru/documents/card/?id_4=1064. [Prikaz Ministerstva nauki i vysshego obrazovaniya RF ot 14 marta 2020 g. № 397 «Ob organizacii obrazovatel'noj deyatel'nosti v organizacijah, realizuyushchih obrazovatel'nye programmy vysshego obrazovaniya i sootvetstvuyushchie dopolnitel'nye professional'nye programmy, v usloviyah preduprezhdeniya rasprostraneniya novoj koronavirusnoj infekcii na territorii Rossijskoj Federacii» URL: https://minobrnauki.gov.ru/ru/documents/card/?id_4=1064. (In Russ.)]
16. Российская Федерация. Законы. Об образовании в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 29 декабря 2012 г.: принят Государственной Думой 21 декабря 2012 года: одобрен Советом Федерации 26 декабря 2012 года. Российская газета. 2012; № 303 (5976). [Rossijskaya Federaciya. Zakony. Ob obrazovanii v Rossijskoj Federacii: Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii ot 29 dekabrya 2012 g.: prinyat Gosudarstvennoj Dumoj 21 dekabrya 2012 goda: odobren Sovetom Federacii 26 dekabrya 2012 goda. Rossijskaya gazeta. 2012; № 303 (5976). (In Russ.)]
17. Askildsen JE, Holmas TH. Wage policy in the health care sector: a panel data analysis of nurses' labour supply. Health Economics, 2003, 12(9): 705–719.
18. Taylor D, Grant J, Hamdy H, Grant L et al. Transformation to learning from a distance. Med Ed Publish. 2020; 9 (1): 76. <https://doi.org/10.15694/mep.2020.000076.1>
19. Амлаев КР, Кошель ВИ, Ходжаян АБ, Агранович НВ, Койчуева СМ, Ветрова ИН, Знаменская СВ. Медицинский вуз в условиях пандемии COVID-19: новые вызовы и выученные уроки. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2020; 11 (3): 176–184. [Amlaev KR, Koshel' VI, Hodzhayan AB, Agranovich NV, Kojchueva SM, Vetrova IN, Znamenskaya SV. Medicinskij vuz v usloviyah pandemii COVID-19: novye vyzovy i vyuchennye uroki. Medicinskoe obrazovanie i professional'noe razvitie. 2020; 11 (3): 176–184. (In Russ.)]
20. Амосова ЕА, Бородулин БЕ, Вдоушкина ЕС, Калинин АВ, Ахмерова ТЕ, Еременко ЕП. Формирование принципов преподавания фтизиатрии в эволюционном аспекте до периода эпидемии COVID-19. Медсестра. 2021;1: 38–45. [Amosova EA, Borodulin BE, Vdoushkina ES, Kalinkin AV, Ahmerova TE, Eremenko EP. Formirovanie principov prepodavaniya ftiziatrii v evolyucionnom aspekte do perioda epidemii COVID-19. Medsestra. 2021;1: 38–45. (In Russ.)]
21. Амосова ЕА, Бородулина ЕА, Бородулин БЕ, Ахмерова ТЕ, Еременко ЕП. Особенности преподавания дисциплины «фтизиатрия» у студентов педиатрического факультета. В сборнике: Практико-ориентированный подход в подготовке специалистов медицинского вуза: актуальные проблемы и пути их решения. Сборник научных статей: электронный ресурс. Самара, 2018; С. 16–19. [Amosova EA, Borodulina EA, Borodulin BE, Ahmerova TE, Eremenko EP. Osobennosti prepodavaniya discipliny «ftiziatrija» u studentov pediatricheskogo fakul'teta. In the collection: A practice-oriented approach to the training of medical university specialists: current problems and solutions. Collection of scientific articles: electronic resource. Samara, 2018. S. 16–19. (In Russ.)]
22. Демкура СС. Реформа российского образования и судьба высшей школы. Социум и власть. 2017; 55 (4): 43–48. [Demcura SS. Reforma rossijskogo obrazovaniya i sud'ba vysshej shkoly. Society and power. 2017; 55 (4): 43–48. (In Russ.)]
23. Дьяченко ВГ, Дьяченко СВ. Стандартизация высшего медицинского образования, производственный контекст. Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. 2017; 1 (26): 2–24. [D'jachenko VG, D'jachenko SV. Standartizacija vysshego medicinskogo obrazovaniya, proizvodstvennyj kontekst. Bulletin of public health and healthcare of the Far East of Russia. 2017; 1 (26): 2–24. (In Russ.)]
24. Кудрявцев В, Сидоров П. Высшее медицинское образование в России и США: Две концепции обучения одной профессии. Высшее образование в России. 1995;2:167–172. [Kudrjavcev V, Sidorov P. Vysshee medicinskoe obrazovanie v Rossii i SShA: Dve koncepcii obuchenija odnoj professii. Higher education in Russia. 1995;2:167–172. (In Russ.)]

25. Леванов ВМ, Перевезенцев ЕА, Гаврилова АН. Дистанционное образование в медицинском вузе в период пандемии covid-19: первый опыт глазами студентов. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2020; 6 (2): 3–9. [Levanov VM, Perevezencev EA, Gavrilova AN. Distancionnoe obrazovanie v medicinskom vuze v period pandemii covid-19: pervyj opyt glazami studentov. Zhurnal telemeditsiny i elektronnoho zdravooohraneniya. 2020; 6 (2): 3–9. (In Russ.)]
26. Лозовская МЭ, Васильева ЕБ, Клочкова ЛВ. Актуальные проблемы преподавания фтизиатрии студентам педиатрического факультета. Туберкулез и болезни легких. 2015; 7: 86–87. [Lozovskaja MJe, Vasil'eva EB, Klochkova LV. Aktual'nye problemy prepodavaniya ftiziatirii studentam pediatricheskogo fakul'teta. Tuberculosis and lung diseases. 2015; 7: 86–87. (In Russ.)]
27. Шешукова СД, Железнов ЛМ, Ашихмин СП. Опыт повышения качества образования через реализацию проекта «Бережливый Вуз». Опыт применения симуляционных технологий в обучении применения инструментов бережливого производства в медицинской практике. Оренбургский медицинский вестник, том VI, 2018; 4(24): 74–79. [Sheshukova SD, Zheleznov LM, Ashihmin SP. Opyt povysheniya kachestva obrazovaniya cherez realizaciju proekta «Berezhlivyj Vuz». Opyt primeneniya simuljacionnyh tehnologij v obuchenii primeneniya instrumentov berezhlivogo proizvodstva v medicinskoj praktike. Orenburg Medical Bulletin. Vol. VI, 2018; 4(24): 74–79. (In Russ.)]
28. Стогова НА. Философские основания формирования клинического мышления врача в преподавании фтизиатрии. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2015;60: 39–43. [Stogova NA. Filosofskie osnovaniya formirovaniya klinicheskogo myshlenija vracha v prepodavanii ftiziatirii. Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region. 2015;60: 39–43. (In Russ.)]
29. Бородулина ЕА, Ахмерова ТЕ, Еременко ЕС, Амосова ЕА, Титугина АЮ. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы Диаскинтест. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 6(79): 51–55. [Borodulina EA, Ahmerova TE, Eremenko ES, Amosova EA, Titugina AYU. Osobennosti diagnostiki tuberkuleza u detej pri primenении proby Diaskintest. Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2014; 6(79): 51–55. (In Russ.)]

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Еременко Е. П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование.

Калинкин А. В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Амосова Е. А. — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Вдоушкина Е. С. — сбор материала, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Ахмерова Т. Е. — анализ полученных данных, редактирование.

Клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Статья поступила 27.09.2021

Статья принята в печать 15.11.2021

УДК: 615.83:546.21:616.211-002-056.3-053.2

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.



Я. Ю. Иллек, И. Г. Суетина, Н. В. Хлебникова

ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Россия

Иллек Ян Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-2323-0787, e-mail: yanillek@gmail.com.

Суетина Ирина Геннадьевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-0187-7176, e-mail: vitasphere@mail.ru

Хлебникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-5508-3136, e-mail: natali.khlebnikova.75@mail.ru

Цель исследования. Определить влияние озонотерапии на клинические показатели и состояние иммунитета у детей со среднетяжелым течением персистирующего аллергического ринита.

Материал и методы. Под наблюдением находились дети в возрасте 5–10 лет со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, которые были подразделены на две группы случайным образом. Первая группа больных аллергическим ринитом получала комплексную общепринятую терапию, вторая группа больных аллергическим ринитом — комплексное лечение в сочетании с озонотерапией. У больных аллергическим ринитом изучали клинические показатели, исследовали в периоды обострения заболевания и клинической ремиссии параметры иммунологической реактивности.

Результаты. Установлено, что включение озонотерапии в комплексное лечение пациентов второй группы обеспечивало более быстрое наступление полной клинической ремиссии (на 3,7 суток раньше, чем в первой группе пациентов) и нормализацию большинства параметров иммунитета, повышение экспрессии толл-подобных рецепторов на лейкоцитарных клетках. Продолжительность полной клинической ремиссии в группе больных аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией ($9,3 \pm 2$ мес.) превышала более чем в два раза (в 2,4 раза) ее продолжительность в группе больных аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию ($3,9 \pm 0,3$ мес.).

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, клинические показатели, иммунологическая реактивность, озонотерапия, клиническая ремиссия.

Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Все пациенты дали согласие на проведение исследования.

Для цитирования: Иллек ЯЮ, Суетина ИГ, Хлебникова НВ. Клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 4: 29–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Clinical, immunomodulating and anti-recidive effects of ozone therapy in persistent allergic rhinitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

Received 27.09.2021

The article is accepted for publication 15.11.2021

There is no source of funding and no conflict of interest.

Ya. Yu. Illek, I. G. Suetina, N. V. Khlebnikova

Kirov State Medical University, 112, Karl Marx st., Kirov, 610027, Russia

Для корреспонденции:

Суетина Ирина Геннадьевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии ГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID ID 0000-0002-0187-7176,

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, Россия

E-mail: vitasphere@mail.ru

For correspondence:

Irina G. Suetina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia,

ORCID ID 0000-0002-0187-7176,

Address: 112, Karl Marx st., Kirov, 610027, Russia

E-mail: vitasphere@mail.ru

Illek Yan Yurievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-2323-0787, e-mail: yanillek@gmail.com.

Suetina Irina Gennadiyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-0187-7176, e-mail: vitasphere@mail.ru

Khlebnikova Natalia Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics, Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, ORCID ID 0000-0002-5508-3136, e-mail: natali.khlebnikova.75@mail.ru

Research objective. To determine the effect of ozone therapy on clinical indicators and the state of immunity in children with moderate persistent allergic rhinitis.

Material and methods. The study included children aged 5–10 years with moderate persistent allergic rhinitis, which were divided into two groups depending on the therapy. The first group of patients with allergic rhinitis received complex conventional therapy, the second group of patients with allergic rhinitis received complex treatment in combination with ozone therapy. Clinical parameters were studied in patients with allergic rhinitis, parameters of immunological reactivity were investigated during periods of exacerbation of the disease and clinical remission.

Results. It was found that the inclusion of ozone therapy in the complex treatment of patients of the second group ensured a faster onset of complete clinical remission (3.7 days earlier than in the first group of patients) and normalization of most immunity parameters, and also increased the expression of toll-like receptors on leukocyte cells. The duration of complete clinical remission in the group of patients with allergic rhinitis who received complex treatment in combination with ozone therapy (9.3 ± 2 months) more than doubled (2.4 times) its duration in the group of patients with allergic rhinitis who received complex conventional therapy (3.9 ± 0.3 months).

Key words: children, allergic rhinitis, clinical indicators, immunological reactivity, ozone therapy, clinical remission.

For citation: Illek Ya Yu, Suetina IG, Khlebnikova NV. Clinical, immunomodulating and anti-recidive effects of ozone therapy in persistent allergic rhinitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 29–38. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-29-38>

ВВЕДЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности аллергических заболеваний [1]. Аллергический ринит является наиболее распространенной аллергопатологией в детском возрасте и у взрослых лиц [2, 3, 4], у детей младшего школьного возраста частота встречаемости составляет 18,2% [5]. Проявления аллергического ринита обычно начинают отмечаться у детей в возрасте 4–6 лет. В развитии аллергического ринита важная роль отводится наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности слизистой оболочки носа. Пусковыми факторами аллергического ринита выступают бытовые, эпидермальные, пыльцевые, грибковые, вирусные и бактериальные аллергены [6, 7]. В соответствии с классификацией Bousquet J (2001), рекомендованной экспертами ВОЗ (2003) для применения в клинической практике, выделяют [8] интермиттирующий (сезонный, острый, случайный) аллергический ринит и персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) аллергический ринит.

Современное комплексное лечение детей с аллергическим ринитом базируется на элиминации аллергенов, применении антигистаминных препаратов, кромонов, интраназальных глюкокортикостероидов и деконгестантов. [9–11]. Но современ-

ная комплексная терапия может быть недостаточно эффективной и не обеспечивать наступления продолжительной клинической ремиссии у больных аллергическим ринитом. В настоящее время в комплексном лечении многих острых и хронических заболеваний у взрослых лиц и детей разного возраста используют озонотерапию, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активирует метаболизм [12–16]. Однако в литературе отсутствуют сообщения о результатах использования озонотерапии при персистирующем аллергическом рините у детей, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Определить клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты комплексного лечения в сочетании с озонотерапией при персистирующем аллергическом рините у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 100 детей в возрасте 5–10 лет (57 мальчиков и 43 девочки) со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) с поливалентной сенсibilизацией в периоды обострения заболевания и клиниче-

ской ремиссии, которые были подразделены на две группы случайным образом. Первая группа больных (47 пациентов) получала комплексное общепринятое лечение, вторая группа больных (53 пациента) — комплексное лечение в сочетании с озонотерапией.

Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России.

Родителям больных в первой группе давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, прием цетиризина гидрохлорида (зиртек) внутрь (по 10 капель, 1 раз в день, в течение 2 недель), флутиказона фуората (авамис) в виде спрея (впрыскивание по 1 дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход, 1 раз в день, в течение 2 недель), оксиметазолина гидрохлорида (називин) в виде спрея (0,05 % по 1 ингаляции, 2 раза в день, в течение 1 недели — на острый период заболевания). Во второй группе больных, наряду с комплексным общепринятым лечением, проводили озонотерапию с использованием ультразвукового низкочастотного оториноларингологического аппарата «Тонзиллор-ММ» (разработчик — НПП «Метромед», г. Омск). При этом через направляющую фторопластовую втулку в область преддверья носа вводили волновод-инструмент «ВИ16», после включения блока управления осуществляли низкочастотную ультразвуковую санацию слизистой полости носа путем напыления струйно-аэрозольным факелом (пять напылений по 10 секунд для каждой половины носа, ежедневно, в течение 10 дней) 10 %-ной масляной эмульсии, приготовленной из озонированного оливкового масла [17].

Производство озона осуществлялось при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5–05 ОЗОН» (изготовитель — ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров), в котором озон получают действием тихого электрического разряда на кислород. Оливковое масло озонировали при концентрации озона на выходе из синтезатора 20 мг/мл; время барботирования оливкового масла составляло 15 минут.

Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом начинали с 1–2 дня наблюдения. Второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией проводили через три месяца от начала наблюде-

ния детям из второй группы. При проведении сеансов озонотерапии осложнений и побочных реакций во второй группе пациентов не возникало. Первая группа больных (47 пациентов) получала комплексное общепринятое лечение с 1–2 дня наблюдения и через 3 месяца от начала наблюдения.

Для оценки состояния иммунитета у 100 больных среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом в первые 1–2 дня (период обострения заболевания) и через 17–20 дней от начала наблюдения (период клинической ремиссии) определяли содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-л, CD4-л, CD8-л, HLA-DR⁺-л, CD16-л, CD20-л) в крови, вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8, исследовали содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (НСТ-тест), паттерн-распознающие рецепторы — толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR-2 и TLR-6. Контрольную группу в этих исследованиях составили 83 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области РФ.

Для определения содержания CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺-, CD16- и CD20-лимфоцитов в крови больных персистирующим аллергическим ринитом использовали реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), где иммунофенотипирование проводится с помощью наборов моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16 и ЛТ20, изготовленных Нижегородским ООО НПК «Препарат». Результаты исследований выражали в процентах и абсолютных числах. Иммунорегуляторный индекс CD4/CD8 представлял собой отношение процентного содержания CD4- и CD8-лимфоцитов в крови.

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови больных персистирующим аллергическим ринитом определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкцией к набору реагентов «Иммунокрин-Г, А, М, Е ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); результаты исследования содержания иммуноглобулинов G, А, М выражали в г/л, а результаты исследования содержания иммуноглобулина Е в сыворотке крови — в МЕ/мл.

Таблица 1. Сроки ликвидации основных клинических симптомов в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией ($M \pm m$)

Table 1. The timing of the elimination of the main clinical symptoms in the first group of PAR patients who received complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients, who received complex treatment in combination with ozone therapy ($M \pm m$)

Клинические симптомы	Сроки ликвидации клинических симптомов (сутки)	
	1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53
Нормализация самочувствия и аппетита	6,7 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,1*
Нормализация сна	5,6 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,2*
Исчезновение охриплости голоса и спастического кашля	6,9 $\pm$ 0,1	5,2 $\pm$ 0,2*
Нормализация носового дыхания	6,4 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 0,1*
Исчезновение зуда в носу	5,5 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,2*
Прекращение чихания	5,0 $\pm$ 0,2	4,3 $\pm$ 0,1*
Прекращение слизистых или водянистых выделений из носа	8,3 $\pm$ 0,3	7,0 $\pm$ 0,1*
Нормализация риноскопической картины	14,3 $\pm$ 0,4	11,4 $\pm$ 0,3*

Примечание: «*» — $p < 0,001$ по сравнению с показателями в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию.

Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных персистирующим аллергическим ринитом определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля [18]; результаты исследований выражали в ед. опт. пл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных персистирующим аллергическим ринитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм («Sigma», США), по методу Потаповой С. Г. с соавт. [19]; результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним нейтрофилом. Спонтанный НСТ-тест оценивали, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза [20]; результаты выражали в процентах.

Исследование толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 у больных персистирующим аллергическим ринитом проводили на проточном цитофлуориметре «Epics XI» («Beckman Coulter Inc.», США). При этом оценивали показатели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «Био-Хим-Мак Диагностика» (г. Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл.е.

Результаты, полученные при исследовании клинических и иммунологических параметров

у детей со среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обрабатывали методом вариационной статистики; вместе с тем для оценки влияния фактора озонотерапии на отдельные клинические показатели применяли метод однофакторного дисперсионного анализа [21]. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel Mac 2011. Результаты исследований, выполненных в группах больных персистирующим аллергическим ринитом, сравнивали между собой и с результатами этих исследований у практически здоровых детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными задачами комплексного лечения наблюдаемых детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, являлось устранение обострения аллергического воспаления слизистой оболочки носа и других проявлений заболевания, снижение готовности организма к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Наблюдения показали, что комплексная общепринятая терапия и комплексное лечение в сочетании с озонотерапией в соответствующих группах больных персистирующим аллер-

гическим ринитом способствовали улучшению самочувствия и аппетита, нормализации сна, исчезновению охриплости голоса и спастического кашля, нормализации носового дыхания, прекращению зуда в носу и чихания, прекращению слизистых или водянистых выделений из носа, нормализации риноскопической картины (таблица 1). Наступление полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, констатировалось спустя $16,8 \pm 0,4$ суток от начала лечения, а во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, спустя $13,1 \pm 0,5$ суток от начала лечения. Таким образом, во второй группе пациентов наступление полной клинической ремиссии регистрировалось на 3,7

суток раньше, чем в первой группе пациентов ($p < 0,001$).

Результаты, полученные при исследовании параметров иммунологической реактивности в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, представлены в таблице 2.

Как следует из материала, приведенного в таблице 2, в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD4-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лим-

Таблица 2. Показатели иммунологической реактивности в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией ($M \pm m$)

Table 2. Indicators of immunological reactivity in the first group of patients with PAR, who received complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients who received complex treatment in combination with ozone therapy ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53	1-я группа больных ПАР, n = 47	2-я группа больных ПАР, n = 53
CD3-л, %	$64,10 \pm 1,25$	$72,47 \pm 1,38^*$	$79,20 \pm 1,80^*$	$68,83 \pm 1,41^*$	$65,10 \pm 1,02$
CD3-л, $10^9/\text{л}$	$1,04 \pm 0,07$	$1,97 \pm 0,16^*$	$1,98 \pm 0,18^*$	$1,73 \pm 0,12^*$	$1,45 \pm 0,12^*$
CD4-л, %	$49,80 \pm 0,80$	$41,63 \pm 1,87^*$	$41,82 \pm 1,90^*$	$43,70 \pm 1,94^*$	$48,27 \pm 1,05$
CD4-л, $10^9/\text{л}$	$0,73 \pm 0,03$	$0,90 \pm 0,10$	$0,93 \pm 0,12$	$0,81 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,06$
CD8-л, %	$25,50 \pm 0,50$	$31,83 \pm 1,70^*$	$32,72 \pm 1,65^*$	$28,76 \pm 1,30^*$	$25,13 \pm 0,68$
CD8-л, $10^9/\text{л}$	$0,36 \pm 0,01$	$0,60 \pm 0,05^*$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,32 \pm 0,03$
ИРИ CD4/CD8	$2,10 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,18^*$	$1,53 \pm 0,16^*$	$1,82 \pm 0,24$	$1,95 \pm 0,19$
HLA-DR+л, %	$19,50 \pm 1,06$	$13,40 \pm 1,69^*$	$13,87 \pm 1,70^*$	$15,73 \pm 1,34^*$	$18,50 \pm 1,25$
HLA-DR+л, $10^9/\text{л}$	$0,33 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,04$	$0,39 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,05$
CD16-л, %	$18,20 \pm 1,95$	$12,67 \pm 1,18^*$	$12,70 \pm 1,09^*$	$17,10 \pm 1,81$	$16,90 \pm 1,18$
CD16-л, $10^9/\text{л}$	$0,37 \pm 0,05$	$0,63 \pm 0,06^*$	$0,66 \pm 0,05^*$	$0,39 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,04$
CD20-л, %	$9,30 \pm 0,77$	$11,73 \pm 0,91^*$	$11,57 \pm 0,73^*$	$12,10 \pm 0,76^*$	$9,73 \pm 0,64$
CD20-л, $10^9/\text{л}$	$0,17 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,03^*$	$0,28 \pm 0,03^*$	$0,33 \pm 0,03^*$	$0,22 \pm 0,03$
IgG, г/л	$8,90 \pm 0,14$	$11,15 \pm 0,38^*$	$11,22 \pm 0,40^*$	$10,24 \pm 0,20^*$	$9,07 \pm 0,15$
IgA, г/л	$0,86 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,14$	$1,01 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,24$
IgM, г/л	$1,10 \pm 0,04$	$1,72 \pm 0,09^*$	$1,69 \pm 0,10^*$	$1,44 \pm 0,07^*$	$1,26 \pm 0,08$
IgE, МЕ/мл	$91,00 \pm 26,20$	$535,80 \pm 40,04^*$	$524,80 \pm 41,91^*$	$492,30 \pm 51,71^*$	$281,50 \pm 32,16^*$
ЦИК, ед. опт. пл.	$0,070 \pm 0,004$	$0,067 \pm 0,002$	$0,069 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,005$	$0,070 \pm 0,003$
ФАН, %	$66,70 \pm 1,11$	$76,50 \pm 1,99^*$	$76,27 \pm 2,22^*$	$73,37 \pm 1,81^*$	$68,80 \pm 2,15$
ФИ	$10,80 \pm 0,17$	$8,62 \pm 0,97^*$	$8,79 \pm 0,93^*$	$9,39 \pm 0,50^*$	$10,64 \pm 0,14$
НСТ-тест, %	$17,70 \pm 0,69$	$12,57 \pm 1,10^*$	$12,87 \pm 0,93^*$	$15,53 \pm 0,82^*$	$17,73 \pm 0,78$

Примечание: «*» — $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

фоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD16-лимфоцитов при увеличении абсолютного количества этих клеток, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови. При этом достоверной разницы между относительным и абсолютным количеством популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови в первой и во второй группах пациентов в период обострения заболевания не обнаруживалось.

Однако в период полной клинической ремиссии в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом (спустя $16,8 \pm 0,4$ дня и $13,1 \pm 0,5$ дня соответственно) отмечались неоднозначные изменения содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови. Так, в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), в период полной клинической ремиссии имело место увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD4-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови. В то же время во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), в период полной клинической ремиссии регистрировалось только увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов при отсутствии достоверных изменений других лимфоцитарных клеток в крови.

В обеих группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания (таблица 2) констатировались одинаковые по характеру сдвиги содержания сывороточных иммуноглобулинов, которые проявлялись в повышении содержания иммуноглобулинов G и M, резко выраженном повышении содержания общего иммуноглобулина E в сыворотке крови. Существенных изменений содержания иммуноглобулина A и концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови в первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обостре-

ния заболевания не выявлялось. В период полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), регистрировалось высокое содержание сывороточных иммуноглобулинов G, M, E при отсутствии достоверных изменений содержания иммуноглобулина A и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), в период полной клинической ремиссии отмечалось только повышение содержания иммуноглобулина E, тогда как содержание других иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови не отличалось от содержания их у практически здоровых детей.

В первой и во второй группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания (таблица 2) констатировалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов при понижении значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста. В период полной клинической ремиссии в первой группе пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 2), тоже регистрировалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, снижение значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста, тогда как во второй группе пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 2), фагоцитарная активность нейтрофилов, значения фагоцитарного индекса и НСТ-теста существенно не отличались от показателей фагоцитоза у практически здоровых детей.

Результаты, полученные при исследовании экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитах в первой группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, представлены в таблице 3.

Из материала, приведенного в таблице 3, следует, что в обеих группах больных персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания существенных изменений экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных

Таблица 3. Экспрессия TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитарных клетках в первой группе больных ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (M±m)

Table 3. Expression of TLR-2 and TLR-6 on leukocyte cells in the first group of PAR patients who received a complex conventional therapy, and in the second group of PAR patients who received complex treatment in combination with ozone therapy (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Период обострения заболевания		Период клинической ремиссии	
		1-я группа боль- ных ПАР, n = 47	2-я группа боль- ных ПАР, n = 53	1-я группа боль- ных ПАР, n = 47	2-я группа боль- ных ПАР, n = 53
Экспрессия TLR-2:					
на лимфоцитах, %	0,26±0,08	0,17±0,09	0,18±0,10	0,20±0,03	0,17±0,07
на лимфоцитах, пл. у. е.	1,38±0,14	1,50±0,33	1,77±0,35	2,36±0,36*	2,70±0,29*
на моноцитах, %	28,72±3,14	32,64±4,63	30,65±4,38	32,41±3,06	42,43±3,36*
на моноцитах, пл. у. е.	1,22±0,04	1,23±0,07	1,36±0,15	1,41±0,15	1,29±0,07
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,16±0,03	0,22±0,11	0,25±0,10	0,77±0,17*
на нейтрофилах, пл. у. е.	2,04±0,19	2,44±0,26	2,40±0,17	2,03±0,16	2,06±0,20
Экспрессия TLR-6:					
на лимфоцитах, %	0,04±0,02	0,06±0,02	0,09±0,04	0,09±0,04	0,08±0,03
на лимфоцитах, пл. у. е.	3,46±0,42	2,97±0,25	3,00±0,26	2,71±0,72	2,91±0,25
на моноцитах, %	0,17±0,03	0,20±0,06	0,16±0,04	0,22±0,06	0,22±0,05
на моноцитах, пл. у. е.	1,49±0,15	2,12±0,36	2,19±0,51	2,48±0,47*	2,57±0,43*
на нейтрофилах, %	0,06±0,02	0,12±0,05	0,15±0,04	0,21±0,03*	0,26±0,03*
на нейтрофилах, пл. у. е.	1,71±0,14	2,17±0,28	2,12±0,30	2,23±0,20*	2,93±0,15*

Примечание: «*» — $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

рецепторов-6 не отмечалось. В период полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 3), регистрировалось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах, а также повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6. Во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица 3), в период полной клинической ремиссии выявлялось повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах, повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, и повышение относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6.

В первой группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя $3,9 \pm 0,3$ месяца

от начала полной клинической ремиссии появлялись признаки обострения заболевания. Во второй группе детей с персистирующим аллергическим ринитом, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков обострения заболевания не регистрировалось в течение $9,3 \pm 0,2$ месяца. Таким образом, продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе пациентов превышала в 2,4 раза ($p < 0,001$) продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе пациентов. Обработка цифрового материала методом однофакторного дисперсионного анализа позволила установить, что доля влияния фактора озонотерапии на продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом составляет 70,2 % ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Основные задачи лечения персистирующего аллергического ринита у детей — это устранение обострения, снижение готовности к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности клинической ремиссии.

Полная клиническая ремиссия в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, регистрировалась на 3,7 суток ранее, чем у детей, получавших комплексную общепринятую терапию (через $13,1 \pm 0,5$ дней и через $16,8 \pm 0,4$ дней соответственно). Данный результат отражает высокую клиническую эффективность при сочетании озонотерапии с комплексной общепринятой терапией.

Нормализация большинства параметров иммунологической реактивности в период полной клинической ремиссии, которые подробно описаны в разделе «Результаты», говорит о высоком иммуномодулирующем эффекте озонотерапии в комплексе с общепринятой терапией персистирующего аллергического ринита.

В период полной клинической ремиссии в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, отмечалось более выраженное повышение показателей экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках, что может свидетельствовать о повышении неспецифической антибактериальной резистентности.

Продолжительность полной клинической ремиссии в группе детей, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, превышала в 2,4 раза продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе пациентов. Данные результаты говорят о высоком противорецидивном эффекте включения озонотерапии в общепринятое комплексное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что включение озонотерапии в комплексное лечение детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обеспечивало более быстрое наступление полной клинической ремиссии. В период полной клинической ремиссии во второй группе пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, в отличие от пациентов первой группы, получавших только комплексную общепринятую терапию, регистрировалась нормализация большинства параметров иммунологической реактивности и более выраженное повышение показателей экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных

рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках. Проведение повторного курса комплексного лечения в сочетании с озонотерапией во второй группе больных персистирующим аллергическим ринитом обеспечивало сохранение полной клинической ремиссии, продолжительность которой превышала в 2,4 раза продолжительность полной клинической ремиссии в первой группе больных персистирующим аллергическим ринитом, получавших только комплексную общепринятую терапию. Высокие клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты комплексного лечения в сочетании с озонотерапией, доступность, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование этого метода у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом. Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у этих пациентов следует начинать в период обострения заболевания, а второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией проводить через три месяца от начала наблюдения.

ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторы согласны с тем, что размер исследуемых групп не позволяет уверенно говорить о включении метода в клинические рекомендации по терапии данного заболевания.

В группе контроля не проводилась инстилляционная плацебо (чистое растительное масло), что может несколько ограничивать выводы о более быстром достижении ремиссии и уменьшении симптомов в опытной группе. Группы пациентов имели полисенситизацию и были рандомизированы случайным образом. На длительность ремиссии в опытной группе может оказать влияние сенситизация и сезон включения пациента в исследование.

Достигнутые иммунологические различия являются статистически значимыми, но клиническая роль этого остается не вполне ясной. Проведенные исследования показывают, что локальная инстилляционная масла, обогащенного озоном, приводила к системным иммунологическим сдвигам, что делает необходимым рассмотрение топического лечения с новых аспектов. Требуются дополнительные исследования в области использования озонотерапии в лечении аллергологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кузьмичева КП, Малинина ЕИ, Рычкова ОА. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 2 (65): 4–10. [Kuz'micheva KP, Malinina EI, Rychkova OA. Sovremennyy vzgljad na problemu rasprostranennosti allergicheskikh zabolevanij u detej. Allergologija i immunologija v pediatrii. 2021; 2 (65): 4–10. (in Russ.)] doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10.
2. Намазова ЛС. Распространенность аллергических заболеваний у детей в федеральных округах Российской Федерации. Справочник педиатра. 2007; 8: 13–17. [Namazova LS. Rasprostranjonnost' allergicheskikh zabolevanij u detej v federal'nyh okrugah Rossijskoj Federacii. Spravochnik peditra. 2007; 8: 13–17. (in Russ.)]
3. Ильенкова НА. Аллергический ринит у детей. Вестник клинической медицины. 2008; 51(3): 19–29. [Il'enkova NA. Allergicheskij rinit u detej. Vestnik klinicheskoy mediciny 2008; 51(3): 19–29. (in Russ.)]
4. Босенко ЮА. Атопический дерматит и аллергический ринит как этапы возрастной эволюции аллергических заболеваний у детей первых пяти лет жизни. Дис. канд. мед. наук. Москва, 2006; 147. [Bosenko Ju.A. Atopicheskij dermatit i allergicheskij rinit kak jetapy vozrastnoj jevoljucii allergicheskikh zabolevanij u detej pervyh pjati let zhizni. Dis. kand. med. nauk. Moskva, 2006; 147. (in Russ.)]
5. Мешкова РЯ, Королева АЕ, Бекезин ВВ, Стунжас ОС, Сергеева ИН. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2021; 2(65): 19–24. [Meshkova RJa, Koroleva AE, Bekezin VV, Stunzhas OS, Sergeeva IN. Analiz komorbidnoj patologii u detej mladshego shkol'nogo vozrasta s allergicheskim rinitom. Allergologija i immunologija v pediatrii. 2021; 2(65): 19–24. doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24.
6. Заплатников АЛ. Аллергический ринит в практике врача-педиатра. Русский медицинский журнал. 2009; 5(17): 946–951. [Zaplatnikov AL. Allergicheskij rinit v praktike vracha-peditra. Russkij medicinskij zhurnal. 2009; 5(17): 946–951. (in Russ.)]
7. Гусева ЕД, Файзуллина РМ, Ханова АК. Причины нарушения носового дыхания у детей разных возрастных групп. ДОКТОР.РУ. 2012; 4(72): 22–24. [Guseva ED, Fajzullina RM, Hanova AK. Prichiny narushenija nosovogo dyhanija u detej raznyh vozrastnyh grupp. DOKTOR.RU. 2012; 4(72): 22–24. (in Russ.)]
8. Балаболкин ИИ., Ксензова ЛД, Рылеева ИВ. и др. Аллергические риниты. Детская аллергология (под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина). Москва, 2006; 372–386. [Balabolkin II, Ksenzova LD, Ryleeva IV i dr. Allergicheskie rinity. Detskaja allergologija (pod red. A.A. Baranova, I.I. Balabolkina). Moskva, 2006; 372–386. (in Russ.)]
9. Полевщиков АВ. Аллергический ринит: пути фармакологической коррекции. Лечебное дело. 2006; 2: 53–58. [Polevshnikov AV. Allergicheskij rinit: puti farmakologicheskoy korrekcii. Lechebnoe delo. 2006; 2: 53–58. (in Russ.)]
10. Туровский АБ, Семкина ОВ, Кондрашина ВВ. Ступенчатая терапия аллергического ринита. ДОКТОР.РУ. 2013; 8(86): 14–19. [Turovskij AB, Semkina OV, Kondrashina VV. Stupenchataja terapija allergicheskogo rinita. DOKTOR.RU. 2013; 8(86): 14–19. (in Russ.)]
11. Mandl M. Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal spray for the treatment of perennial rhinitis. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Annals of Allergy, Asthma and Immunology, Cochrane library. 1997; 3(79): 237–245.
12. Fokkens WJ. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, Cochrane library. 2002; 3(89): 279–284.
13. Масленников ОВ. Руководство по озонотерапии. Издание третье, переработанное и дополненное. Под ред. О.В. Масленникова, К.Н. Конторщиковой, Б.Е. Шахова. Нижний Новгород, 2012; 332. [Maslennikov O.V. Rukovodstvo po ozonoterapii. Izdanie tret'e, pererabotannoe i dopolnennoe. Pod red. O.V. Maslennikov, K.N. Kontorshhikova, B.E. Shahov. Nizhnij Novgorod, 2012; 332. (in Russ.)]
14. Иллек ЯЮ, Суслова ЕВ, Хлебникова НВ. и др. Клинический и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей. The Way of Science. 2020; 8(78): 63–68. [Illek JaJu, Suslova EV, Hlebnikova NV i dr. Klinicheskij i protivorecidivnyj jeffekty ozonoterapii pri atopicheskom dermatite u detej The Way of Science. 2020; 8(78): 63–68. (in Russ.)]
15. Иллек ЯЮ, Суслова ЕВ, Суетина ИГ и др. Состояние неспецифического противомикробного иммунитета у детей с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию. MEDICUS. 2020; 5(35): 24–30. [Illek JaJu, Suslova EV, Suetina IG i dr. Sostojanie nespecificheskogo protivomikrobnogo immuniteta u detej s atopicheskim dermatitom, poluchavshih ozonoterapiju. MEDICUS. 2020; 5(35): 24–30. (in Russ.)]
16. Суслова ЕВ, Суетина ИГ, Хлебникова НВ и др. Влияние озонотерапии на неспецифический противомикробный иммунитет у детей с атопическим дерматитом. Вятский медицинский вестник. 2020; 3(67): 35–39. [Suslova EV, Suetina IG,

- Hlebnikova NV i dr. Vlijanie ozonoterapii na nespecificheskiy protivomikrobnij immunitet u detej s atopicheskim dermatitom. Vjatskiy medicinskiy vestnik. 2020; 3(67): 35–39. (in Russ.)]
17. Педдер ВВ, Овчинников ЮМ, Хрусталева ЕВ и др. Озон/NO-ультразвуковые технологии в лечении заболеваний лор-органов: Методические рекомендации, под общей ред. В.В. Педдера и Ю.М. Овчинникова. 2-е издание, исправленное и дополненное. Омск, 2013; 40. [Pedder VV, Ovchinnikov JuM, Hrystaljova EV i dr.; Ozon/NO-ul'trazvukovye tehnologii v lechenii zabolevanij lor-organov: Metodicheskie rekomendacii, pod obshhej red. V.V. Peddera i Ju.M. Ovchinnikova. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Omsk, 2013; 40. (in Russ.)]
 18. Белокриницкий ДВ. Методы клинической иммунологии. Лабораторные методы исследования в клинике, под ред. В.В. Меньшикова. Москва, 1987; 277–311. [Belokrinickij D.V. Metody klinicheskoy immunologii. Laboratornye metody issledovanija v klinike, pod red. V.V. Men'shikova. Moskva, 1987; 277–311. (in Russ.)]
 19. Потапова СГ, Хрустинов НВ, Ремизова НВ и др. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса. Проблемы гематологии и переливания крови. 1977; 2: 58–59. [Potapova SG, Hrustinov NV, Remizova NV i dr. Izuchenie poglotitel'noj sposobnosti nejtrofilov krovi s ispol'zovaniem chastic lateksa. Problemy gematologii i perelivaniya krovi. 1977; 2: 58–59. (in Russ.)]
 20. Петров РВ, Хаитов РМ, Пинегин БВ. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения. Иммунология. 1992; 6: 51–62. [Petrov RV, Haitov RM, Pinegin BV. Ocenka immunnoj sistemy pri massovyh obsledovanijah. Metodicheskie rekomendacii dlja nauchnyh rabotnikov i vrachej prakticheskogo zdravoohranenija. Immunologija. 1992; 6: 51–62. (in Russ.)]
 21. Мерков АМ, Поляков ЛЕ. Санитарная статистика. Ленинград: Медицина, 1974; 362. [Merkov AM, Poljakov LE. Sanitarnaja statistika. Leningrad: Medicina, 1974; 362. (in Russ.)]

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Иллек Я. Ю. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов работы, написание текста.

Суетина И. Г. — сбор данных, интерпретация результатов работы, критический пересмотр содержания текста, утверждение окончательного варианта статьи для публикации

Хлебникова Н. В. — сбор данных и подготовка данных к анализу, выполнение рутинной работы по систематизации материала

Изменение микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой во временном аспекте

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-39-41>**И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова**

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, Россия

For citation: Федоров ИА, Рыбакова ОГ. Изменение микробиоты респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой во временном аспекте. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 39–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-39-41>

Change in the microbiota of bronchial tree in children with bronchial asthma from past to our days

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-39-41>**I.A. Fedorov, O.G. Rybakova**

South Ural State Medical University, 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454092, Russia

For citation: Fedorov IA, Rybakova OG. Change in the microbiota of bronchial tree in children with bronchial asthma from past to our days. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 39–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-39-41>

Введение. В настоящее время установленным и неоспоримым является факт нестерильности нижних дыхательных путей. Бронхиальное дерево человека характеризуется собственным, уникальным по составу сообществом микроорганизмов, отличным от микробиоты других областей тела. Населяющая нас микрофлора играет важную роль в поддержании здоровья: формирование локального и системного иммунитета, препятствие патологической колонизации условно-патогенной и патогенной флорой. Но также есть особенности спектра и биогеографии микробиоты при различных заболеваниях респираторного тракта [1, 2, 3]. По данным уже проведенных исследований, наиболее частыми микроорганизмами, колонизирующими бронхиальное дерево у здоровых людей, являются бактерии рода *Streptococcus*, *Rothia*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Proteus*, *Haemophilus* [3, 4, 5]. Что касается пациентов с бронхиальной астмой (БА), то преобладающей флорой, по данным проведенных исследований, являются *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces*, *Campylobacter* и *Leptotrichia*. [6, 7, 8]. Мало работ по изучению микробиоты у детей с БА и нет работ, проводящих анализ микробиоты у пациентов с БА во временном аспекте, изучению этих вопросов посвящено данное исследование.

Цель: провести исследование микробиоты нижних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой и сравнить полученные данные с аналогичным исследованием, проведенным два десятилетия назад.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 66 детей с БА в возрасте от 6 до 18 лет. Всем пациентам проводилось исследование микробиоты бронхиального дерева путем бактериологического анализа образцов индуцированной мокроты (ИМ). Полученные данные сравнивались с результатами нашего исследования, проведенного 20 лет назад, в котором приняли участие 97 детей с БА.

Результаты. Метод индуцированной мокроты, внедренный и запатентованный нашим коллективом, в настоящее время широко используется в практике аллергологов и пульмонологов [9]. При бактериологическом исследовании ИМ у детей с БА были выявлены в общей сложности представители 8 родов бактерий (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Moraxella*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *H. parainfluenzae*, *Corynebacterium*) и 1 рода грибов (*Candida albicans*). В 12,1% (n=8) случаев роста микрофлоры в образцах ИМ не было. В целом среди всех выявленных микроорганизмов преобладали бактерии рода *Streptococcus* (66,7%), *Staphylococcus* (33,3%) и *Neisseria* (30,3%).

Практически у каждого пациента обнаруживались бактериальные или бактериально-грибковые ассоциации. При легкой БА и тяжелой БА одинаково часто определялись бактерии рода *Streptococcus* и *Staphylococcus*, в отличие от пациентов со средне-тяжелой БА. В соответствии с воспалительным фенотипом ИМ пациенты с БА были разделены на подгруппы. За основу деления на фенотипы были взяты данные Simpson J.L. и соавт [10]: эозинофильный воспалительный фенотип (эозинофилы >1% в индуцированной мокроте), нейтрофильный воспалительный фенотип (нейтрофилы >61%), малогранулоцитарный воспалительный фенотип (эозинофилы и нейтрофилы в пределах нормы). У всех детей с нейтрофильным воспалительным фенотипом БА высевались бактерии рода *Streptococcus*, и в 25% случаев это был *Streptococcus pneumoniae*. У пациентов с эозинофильным воспалительным фенотипом БА чаще, чем у детей с нейтрофильным и малогранулоцитарным воспалительным фенотипом, высевались бактерии рода *Staphylococcus* (75,0%), в частности *Staphylococcus aureus* (62,5%). Два десятилетия назад нашим коллективом проводилось подобное исследование по определению спектра микрофлоры у детей со среднетяжелой и тяжелой БА [11], у нас появилась возможность сравнить современные данные по микробиоте с полученными ранее. Таким образом, два десятилетия назад рост микрофлоры в образцах мокроты детей с БА отмечался чуть больше, чем в половине случаев (58,8%), соответственно в 41,2% случаях роста микрофлоры не было ($p<0,05$), значимо реже отмечался рост бактерий рода *Streptococcus* и, в частности, *Streptococcus pneumoniae* ($p<0,05$), бактерии рода

Staphylococcus высевались с такой же частотой, как и сейчас ($p>0,05$). В 2 раза чаще двадцать лет назад в мокроте пациентов с БА отмечался рост грибов *Candida albicans*.

Заключение. Существует несколько точек зрения, объясняющих разницу в составе микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с БА два десятилетия назад и сейчас. Необоснованное назначение антибактериальных препаратов, неисполнение режимов их использования приводит к тому, что меняется спектр микробиоты кишечника. Сам факт применения антимикробных препаратов, а также изменение микробиоты кишечника опосредованно приводят к изменению спектра и биогеографии нормальной микробиоты дыхательных путей, появляется агрессивная, резистентная к местным регулирующим факторам и к антибиотикотерапии патогенная и условно-патогенная флора [12]. Разнообразие респираторных вирусов, увеличивающееся с годами, постоянная смена их штаммов, также влияют на экспрессию гена устойчивости к антибиотикам в дыхательных путях, влияя на структуру микробного сообщества и общую экспрессию микробных генов [13]. С другой стороны, в настоящее время активно обсуждается «гипотеза эпителиального барьера». В соответствии с этой гипотезой действие детергентов, табака, озона, выхлопных газов, наночастиц микропластика, аллергенов приводит к нарушению целостности эпителиального барьера, увеличению его проницаемости, вследствие чего развивается хронический воспалительный процесс на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, что в свою очередь также приводит к изменению биогеографии и спектра микробиома [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Астафьева НГ, Кобзев ДЮ, Гамова ИВ и соавт. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. Лечащий врач. 2019; 5: 88–92. [Astaf'eva NG, Kobzev DYu, Gamova IV i soavt. Rol' mikrobioma dykhatel'nykh putei v respiratornom zdorov'e. Lechashchii vrach. 2019; 5: 88–92. (In Russ).]
2. Федосенко СВ, Огородова ЛМ, Карнаушкина МА и соавт. Состав сообщества микроорганизмов в дыхательных путях у здоровых лиц и больных бронхиальной астмой. Вестник РАМН. 2014; 3–4: 71–76. [Fedosenko SV, Ogorodova LM, Karnaushkina MA i soavt. Sostav soobshchestva mikroorganizmov v dykhatel'nykh putyakh u zdorovykh lits i bol'nykh bronkhial'noi astmoi. Vestnik RAMN. 2014; 3–4: 71–76. (In Russ).]
3. Man WH, Steenhuijsen P, de Wit WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. Nat Rev Microbiol. 2017; 15(5): 259–270. doi: 10.1038/nrmicro.2017.14.
4. Tsoi LC, Yang J, Liang Y et al. Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(2): 808–811. doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.054
5. Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010; Jan 5; 5(1): e8578. doi: 10.1371/journal.pone.0008578.

6. Sokolowska M., Frei R., Lunjani N. et al. Microbiome and asthma. *Asthma Res Pract.* 2018; Jan 5; 4: 1. doi: 10.1186/s40733-017-0037-y.
7. Huang YJ, Nariya S, Harris JM et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 874–884. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.044.
8. Carr TE, Alkatib R, Kraft M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. *Clin Chest Med.* 2019; Mar; 40 (1): 87–96. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.006.
9. Рыбакова ОГ, Федоров ИА. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Доктор.ру.* 2019; 9(164): 43–45. [Rybakova OG, Fedorov IA. Diagnostika bronkhial'noi astmy u detei rannego vozrasta. *Doktor.ru.* 2019; 9(164): 43–45. (In Russ).] doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45.
10. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11(1): 54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x.
11. Федоров ИА, Пушкарева ЮЭ, Рыбакова ОГ. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме. *Доктор.ру.* 2018; 11(155): 57–60. [Fedorov IA, Pushkareva YuEh, Rybakova OG. Mikrobiota respiratornogo trakta u detei pri tyazheloi bronkhial'noi astme. *Doktor.ru.* 2018; 11(155): 57–60. (In Russ).] doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60.
12. Jacobs MC, Lankelma JM, Wolff NS et al. Effect of antibiotic gut microbiota disruption on LPS-induced acute lung inflammation. *PLoS One.* 2020; Nov 4; 15(11): e0241748. doi: 10.1371/journal.pone.0241748.
13. Zhang L, Forst CV, Gordon A et al. Characterization of antibiotic resistance and host-microbiome interactions in the human upper respiratory tract during influenza infection. *Microbiome.* 2020; Mar 17; 8(1): 39. doi: 10.1186/s40168-020-00803-2.
14. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; Jun; 145(6): 1517–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024.
15. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021; Nov; 21(11): 739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7.

Анализ аэропаллинологического спектра в г. Екатеринбурге

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>**Ю.Н. Емелина¹, О.А. Воронцова², Е.К. Бельтюков³**¹ ГАУЗ СО «Свердловская областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, 620149, ул. С. Дерябиной, 32, Россия² Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург, Россия³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия**For citation:** Емелина ЮН, Воронцова ОА, Бельтюков ЕК. Анализ аэропаллинологического спектра в г. Екатеринбурге. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>

Analysis of the aeropalinological spectrum in Yekaterinburg

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>**Yu.N. Emelina¹, O.A. Vorontsova², E.K. Beltyukov³**¹ GAUZ SO «Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital», Yekaterinburg, 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, Russia² European Medical Center «UGMK-Health», Yekaterinburg, Russia³ FGBOU VO «Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia**For citation:** Emelina YuN, Vorontsova OA, Beltyukov EK. Analysis of the aeropalinological spectrum in Yekaterinburg. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 4: 42–44. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-4-42-44>

Введение. Наряду с ростом распространенности аллергических заболеваний органов дыхания на протяжении последних десятилетий отмечено увеличение частоты причинной значимости пыльцы ветроопыляемых растений в обострении аллергического ринита и бронхиальной астмы [1]. На рост распространенности и тяжести респираторной пыльцевой аллергии влияет глобальное потепление и уровень поллютантов, влияющих на длительность периода вегетации, разнообразие пыльцевого спектра и увеличение количества пыльцевых зерен с выраженными повреждающими свойствами, повышение проницаемости слизистой оболочки дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей, а также изменяющих мукоцилиарный клиренс [2–4]. Кроме того, аэропаллинологическая ситуация имеет региональные особенности, которые формируются под влиянием климатогеографических, промышленных, транспортных и культурных факторов [3, 5, 6]. В XX веке в Европе и России началось формирование сети аэропаллинологических станций [7–10], но до настоящего времени в литературе отсутствуют данные о таксономическом составе и концентрации пыльцы в воздушном бассейне на территории Свердловской области и г. Екатеринбурга.

Свердловская область является экологически неблагоприятной территорией с присутствием загрязнений окружающей среды комбинациями токсичных веществ и тяжелых металлов, что является фактором риска для раннего формирования аллергических заболеваний кожи и дыхательной системы [11]. У детей, проживающих в данной местности, отмечены особенности течения поллиноза в виде раннего дебюта и формирования сочетанных форм аллергических болезней, сопровождающихся развитием поливалентной сенсибилизации к различным ингаляционным и неингаляционным аллергенам [12–13]. Это обусловило актуальность нашего исследования с целью оптимизировать сроки начала предсезонной подготовки и иммунотерапии пыльцевыми аллергенами по предсезонно-сезонной схеме.

Материалы и методы. Екатеринбург, являясь крупным промышленным мегаполисом с большим количеством автодорог и напряженным трафиком, находится в горной местности на высоте 270 м над уровнем моря, в зоне границы умеренно континентального с континентальным климатом, в пределах лесной южно-таежной зоны. Растительный покров представлен коренными южно-таежными осиново-березово-сосновыми

лесами, пойменными лугами и древесно-кустарниковыми зарослями [14–15].

Для оценки качественного и количественного состава пылевого дождя в атмосфере г. Екатеринбурга проводился аэропаленологический мониторинг с апреля по сентябрь в 2006–2008 гг. Исследование проводилось гравиметрическим методом с использованием импакт-волюметрического пылеуловителя фирмы «Буркарда», установленного на крыше многоэтажного здания на высоте 20 м от земли. Последующее микроскопическое исследование проводилось с помощью светового микроскопа «Биолам.Ломо» при 100-кратном (обзор) и 400-кратном увеличении (идентификация и подсчет пылевых зерен и спор грибов).

Результаты и обсуждение. В наблюдаемый период основными продуцентами пыльцы являлись 19 таксонов: 12 — древесных и 7 — травянистых. Среднегодовое количество пылевых зерен составило 25079 п.з./см³ за сезон, из них пыльцы деревьев — 20799 (82,9%), злаковых — 448 (1,7%), сорных трав — 3832 (15,2%).

Наибольшее таксономическое разнообразие было отмечено в мае (в воздухе присутствовала пыльца 11 таксонов деревьев), наименьшее — в июле — сентябре (по 6 таксонов травянистых растений). Максимальное количество пылевых зерен фиксировалось во 2-й и 3-й декаде мая: 8124 и 10174 п.з./см³ соответственно.

Основными продуцентами пыльцы деревьев были: береза (*Betula*), семейство Березовые (*Betulaceae*) — 14129 п.з. за сезон (67,9%), ель (*Picea*), семейство Сосновые (*Pinaceae*) — 1972 (9,5%), тополь (*Populus*), семейство Ивовые (*Salicaceae*) — 1494 (7,2%), сосна (*Pinus*), семейство Сосновые (*Pinaceae*) — 1469 (7,1%), орешник (*Corylus*), семейство Березовые (*Betulaceae*) — 865 (4,1%), вяз (*Ulmus*), семейство Вязовые (*Ulmaceae*) — 334 (1,6%), ясень (*Fraxinus*), семейство Маслиновые (*Oleaceae*) — 238 (1,1%), клен (*Acer*), семейство Сапиндовые (*Sapindaceae*) — 149 (0,7%), дуб (*Quercus*), семейство Буковые (*Fagaceae*) — 79 (0,4%), ива (*Salix*), семейство Ивовые (*Salicaceae*) — 40 (0,2%), ольха (*Alnus*), семейство Березовые (*Betulaceae*) — 15 (0,1%) и липа (*Tilia*), семейство Липовые (*Tiliaceae*) — 15 (0,1%). По литературным данным, из представленных таксонов наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы (*Betula*) [5], которая присутствовала в атмосфере с 1-й декады мая по 1-ю декаду июля.

Пыльца злаковых трав определялась в атмосфере с 1-й декады июня по 1-ю декаду сентября, максимальная концентрация отмечена в 3-й декаде июня, 2-й и 3-й декадах июля: 97 п.з./см³, 150 и 75 п.з./см³ соответственно.

Основными продуцентами пыльцы сорных трав были крапива (*Urtica*), семейство Крапивные (*Urticaceae*) — 3400 п.з./см³ (88,7%) и полынь (*Artemisia*), семейство Астровые (*Asteraceae*) — 251 (6,6%) за сезон. Пыльца крапивы определялась в воздушном бассейне г. Екатеринбурга со 2-й декады июня по 1-ю декаду сентября, максимальный уровень пылевых зерен составил 997 п.з./см³. Пыльцевые зерна полыни фиксировались в атмосфере с 3-й декады июля по 1-ю декаду сентября, максимальная концентрация — 111 п.з./см³ отмечена во 2-й декаде августа. В меньшем количестве в воздухе определялась пыльца щавеля (*Rumex*), семейство Гречишные (*Polygonaceae*) — 130 (3,4%), подорожника (*Plantago*), семейство Подорожниковые (*Plantaginaceae*) — 32 (0,8%), и травянистых растений семейства Маревых (*Chenopodioideae*) — 18 (0,5%).

Среднегодовое количество спор плесневых грибов составило 208845 за сезон, из них преобладали споры кладоспориума — 207869 (99,5%) в сравнении сальтернарией — 976 (0,5%), споры грибов присутствовали в воздухе с мая по сентябрь.

Заключение. Анализ полученных данных показал, что в воздушном бассейне г. Екатеринбурга с мая по сентябрь в 2006–2008 гг. присутствовала пыльца 19 таксонов, из них 12, согласно литературным данным, обладают аллергенной активностью [5]. В мае отмечалось наибольшее таксономическое разнообразие (в воздухе присутствовало 11 таксонов деревьев) и максимальная концентрация пылевых зерен, причем пыльца березы вносила основной вклад в создание высокой аэропаленологической нагрузки, присутствуя в атмосфере длительное время (с 1 декады мая по 1 декаду июля). Обратило на себя внимание значительное количество спор кладоспориума, определяемых в воздухе с мая по сентябрь, что может утяжелять течение аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Полученные данные подтверждают результаты наших предыдущих исследований, показывающих преобладание поллиноза, вызванного пылью деревьев, с развитием персистирующих среднетяжелых и тяжелых симптомов риноконъюнктив-

та с явлениями бронхиальной гиперреактивности у большинства детей, проживающих в Свердловской области [12, 13]. Требуется дальнейшие аэро-

палинологические исследования для создания календаря цветения и возможности прогнозирования начала палинации в последующие годы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Горячкина ЛА, Терехова ЕП. Поллиноз: современный взгляд на актуальную проблему. Фарматека. 2013; 1: 49–56. [Goryachkina LA, Terekhova EP. Pollinoz: sovremennyy vzglyad na aktual'nyuyu problemu. Farmateka. 2013; 1: 49–56. (In Russ.)]
2. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respir Med.* 2001; 95(7): 606–611. <https://doi.org/10.1053/rmed.2001.1112>.
3. Shea KM, Truckner RT, Weber RW, Peden DP. Climate change and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 443–453. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.032>.
4. Sapkota A, Murtugudde R, Curriero FC et al. Associations between alteration in plant phenology and hay fever prevalence among US adults: Implication for changing climate. Published: March 28, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212010>.
5. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy.* 2007; 62 (9): 976–990. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x>.
6. Ziello C, Sparks TH, Estrella N et al. Changes to airborne pollen counts across Europe. *PLoS ONE.* 2012; 7(4): e34076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034076>.
7. Головкин ВВ. Экологические аспекты аэропаллинологии = Environmental aspects of aeropalinalogy: Аналит. Обзор. СО-РАН. Ин-т химической кинетики и горения; ГПНТБ. Новосибирск, 2004. 107 с. ISBN 5-94560-088-1. [Golovko VV. Ehkologicheskie aspekty aehropalinologii = Environmental aspects of aeropalinalogy: Analit. Obzor. SO RAN. In-t khimicheskoy kinetiki i gorenija; GPNTB. Novosibirsk, 2004. 107 p. (In Russ.)]
8. Pérez-Badia R, Rapp A, Vaquero C, Fernández-González F. Aerobiological study in East-Central Iberian Peninsula: Pollen diversity and dynamics for major taxa. *Ann Agric Environ Med.* 2011; 18: 99–111. PMID: 21736275.
9. Oteros J, Galán C, Alcázar P, Domínguez-Vilches E. Quality control in bio-monitoring networks, Spanish Aerobiology Network. *Sci Total Environ.* 2013; 443: 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.11.040>.
10. Camacho IC. Airborne pollen in Funchal city, (Madeira Island, Portugal) — First pollinic calendar and allergic risk assessment. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22 (4): 608–613. <https://doi.org/10.5604/12321966.1185762>.
11. Плотникова ИА. Комплексный подход к оценке состояния здоровья и эффективности реабилитационных мероприятий у детей, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2011. 20 с. [Plotnikova IA. Kompleksnyj podkhod k ocenke sostoyaniya zdorov'ya i ehffektivnosti reabilitacionnykh meropriyatij u detej, prozhivayushchikh v usloviyakh vozdejstviya neblagopriyatnykh faktorov okruzhayushchej sredy: avtoref. dis. ... d-ramed. Nauk. Ekaterinburg, 2011. 20 p. (In Russ.)]
12. Емелина ЮН, Вахлова ИВ. Особенности течения поллиноза, вызванного пылью деревьев, у детей, проживающих на территории Свердловской области. Российский иммунологический журнал. 2014; 8 (17), 2 (1): 54–56. РИНЦ — 0,447. [Emelina YUN, Vakhlova IV. Osobennosti techeniya pollinoza, vyzvannogo pyl'coj derev'ev, u detej, prozhivayushchikh na territorii Sverdlovskoj oblasti. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2014; 8 (17), 2(1): 54–56. (In Russ.)]
13. Емелина ЮН. Характеристика сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам у детей. Российский иммунологический журнал. 2020; 23 (2): 217–225. [Emelina YUN. Kharakteristika sensibilizacii k ingalyacionnym i pishchevym allergenam u detej. Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2020; 23 (2): 217–225. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-262-STI>
14. Грязнов ОН, Гуляев АН, Рубан НВ. Факторы инженерно-геологических условий города Екатеринбурга. Известия Уральского государственного горного университета: журнал. Екатеринбург: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный горный университет», 2015; 3: 5–21. ISSN 2307-2091. [Gryaznov ON, Gulyaev AN, Ruban NV. Faktory inzhenerno-geologicheskikh uslovij goroda Ekaterinburga. Izvestiya Ural'skogo gosudarstvennogo gornogo universiteta: zhurnal. Ekaterinburg: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Ural'skij gosudarstvennyj gornyj universitet», 2015; 3: 5–21. ISSN 2307-2091 (In Russ.)]
15. Зайцев ОБ, Поляков ВЕ. Особо охраняемые природные территории города Екатеринбурга. Екатеринбург: Издательский дом «Ажур», 2015. 51 с. ISBN 978-5-91256-266-2. [Zajcev OB, Polyakov VE. Osobo okhranyaemye prirodnye territorii goroda Ekaterinburga. Ekaterinburg: Izdatel'skij dom «Azhur», 2015. 51 p. ISBN 978-5-91256-266-2. (In Russ.)]