

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 1 (56), март 2019 г.

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

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

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

М.М. Абелевич – <i>Нижний Новгород</i>	А.В. Кудрявцева – <i>Москва</i>
Э.Б. Белан – <i>Волгоград</i>	Л.В. Лусс – <i>Москва</i>
Р.А. Беловолова – <i>Ростов-на-Дону</i>	Т.Г. Маланичева – <i>Казань</i>
О.В. Борисова – <i>Самара</i>	Н.В. Малюжинская – <i>Волгоград</i>
Е.А. Бородулина – <i>Самара</i>	Т.П. Маркова – <i>Москва</i>
В.А. Булгакова – <i>Москва</i>	Н.Б. Мигачёва – <i>Самара</i>
А.В. Жестков – <i>Самара</i>	Д.Ю. Овсянников – <i>Москва</i>
О.В. Зайцева – <i>Москва</i>	А.Н. Пампура – <i>Москва</i>
А.Л. Заплатников – <i>Москва</i>	Д.В. Печуров – <i>Самара</i>
И.Н. Захарова – <i>Москва</i>	В.А. Ревякина – <i>Москва</i>
А.В. Караулов – <i>Москва</i>	Г.И. Смирнова – <i>Москва</i>
И.В. Кондратенко – <i>Москва</i>	Р.Ф. Хакимова – <i>Казань</i>
Н.Г. Короткий – <i>Москва</i>	М.А. Хан – <i>Москва</i>
И.М. Корсунская – <i>Москва</i>	А.А. Чебуркин – <i>Москва</i>
	Э.В. Чурюкина – <i>Ростов-на-Дону</i>

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



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

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

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подпisan в печать: 25.03.2019 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

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

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 56 • Number 1 • March 2019

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

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

With support of	Kazan State Medical University Samara State Medical University Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia	
Editor-in-Chief	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
Associate Editor	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
Chief Scientific Consultant	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
Scientific Consultant	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
Editorial Board	Abelevich Maya M., <i>N-Novgorod, Russia</i> Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i> Belovolova Rosalia A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i> Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i> Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i> Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i> Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i> Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i> Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i> Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i> Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i> Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i> Korotky Nikolai G., <i>Moscow, Russia</i> Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i> Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i> Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i> Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i> Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i> Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i> Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i> Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i> Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i> Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i> Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i> Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i> Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i> Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i> Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

СЕМИНАР

ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ <i>Д.Ш. Мачарадзе, Ю.Г. Халиулин, Б.Г. Кулумбегов</i>	4
---	---

СЫПИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ: АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ <i>И.В. Тарасова</i>	10
--	----

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УРОВНИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА <i>А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко</i>	19
---	----

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ ГРУПП ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА, АСПЕКТЫ ИХ ИММУННОГО СТАТУСА И ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ <i>А.А. Кожин, В.А. Попова, О.З. Пузикова, Э.В. Чурюкина, Е.А. Голошубова</i>	28
--	----

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА <i>О.М. Конова, И.В. Давыдова</i>	36
---	----

SEMINAR

SEVERY SKIN REACTIONS AT DRUG ALLERGY <i>D.Sh. Macharadze, Y.G. Khaliulin, B.G. Kulumbegov</i>	4
---	---

RASHES IN ALLERGIC AND NON-ALLERGIC DISEASES: ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. <i>I.V. Tarasova</i>	10
---	----

ORIGINAL ARTICLE

INTERLEUKIN-5 LEVELS DEPENDING ON THE SEVERITY OF ATOPIC DERMATITIS <i>O.S. Prylutskiy, K.Y. Tkachenko</i>	19
---	----

FEATURES OF THE FUNCTIONAL STATE OF CHILDREN AT ENVIRONMENTAL RISK, ASPECTS OF THEIR IMMUNE STATUS AND THE POSSIBILITY OF REHABILITATION THERAPY <i>A.A. Kozhin, V.A. Popova, O.Z. Puzikova, E.V. Churyukina, E.A. Goloshubova</i>	28
---	----

MODERN TECHNOLOGIES OF MEDICAL REHABILITATION

PHYSICAL FACTOR AT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN TENDER AGE CHILDREN <i>О.М. Конова, I.V. Davydova</i>	36
---	----

ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Д.Ш. Мачарадзе¹, Ю.Г. Халиулин^{1, 2}, Б.Г. Кулумбегов³

¹ Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва, Россия

² АО «Европейский медицинский центр», г. Москва, Россия

³ Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия

Кожа – один из органов, наиболее часто вовлекаемых при неблагоприятных реакциях на лекарства. Большинство случаев высыпаний, вызванных приемом лекарств, по степени тяжести являются не опасными, однако пять из них представляют для жизни пациента высокий риск, вплоть до летального исхода. Их следует распознать на ранней стадии развития и быстро принять меры для предотвращения тяжелых осложнений. В статье представлен краткий обзор клинических проявлений, лечения и прогноза синдрома Стивенса-Джонсона (ССД), токсического эпидермального некролиза (ТЭН) или синдрома Лайелла, синдрома гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острого генерализованного экзантематозного пустуллеза и буллезного пемфигоида, вызванных лекарствами.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, кожа, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайелла, синдром гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), острый генерализованный экзантематозный пустуллез, вызванный лекарствами, буллезный пемфигоид.

Severy skin reactions at drug allergy

D.Sh. Macharadze¹, Y.G. Khaliulin^{1, 2}, B.G. Kulumbegov³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² JSC European Medical Center, Moscow, Russia

³ Center of Allergy and Immunology, Tbilisi, Georgia

The skin is one of the organs most often involved in adverse drug reactions. Most cases of rash caused by medication are not dangerous, but six of them pose a high risk for a patient's life. They should be recognized at an early stage of development and quickly take measures to prevent severe complications. The article presents a brief overview of the clinical manifestations, treatment and prognosis of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) or Lyell's syndrome, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis and drug-induced bullous pemphigoid.

Keywords: drug allergy, rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, acute generalized exanthematous pustulosis, bullous pemphigoid.

СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА (ССД) И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (ТЭН)

ССД и ТЭН вследствие сходства клинических проявлений, лекарственной этиологии и механизмов патогенеза, представляют собой варианты одного и того же заболевания, отличающиеся тяжестью проявлений и площадью поражения [1], и для упрощения будут рассмотрены вместе. Эти заболевания относят к группе мультиформной эритемы (синоним – многоформная экссудативная эритема). При мультиформной эритеме очаги поражения кожи с центром темного цвета окружены эритемой (центральная часть высыпаний более

темного цвета, но там никогда нет некроза тканей); также могут возникать буллы. Мультиформная эритема в основном развивается вторично после инфекций, особенно вызванных семейством герпесвируса, тогда как ССД и ТЭН сильно связаны с лекарственными средствами [2–4]. Кроме того, такая реакция протекает в целом доброкачественно, в то время как ССД и ТЭН могут быть связаны с тяжелыми осложнениями и высокой смертностью.

Как и в случае мультиформной эритемы, при ССД есть пятна, напоминающие мишень, но они более крупные. Кроме того, при мультиформной эритеме они трехцветные, зачастую отечные или даже с поверхностным пузырьком, а при ССД – двух-

цветные и без признаков экссудации или отека. При этом поражение слизистых при ССД, в отличие от мультиформной эритемы, очень выражено, характерно образование пузырей. Помимо слизистых полости рта, поражается также слизистая оболочка гениталий.

По данным исследователей Великобритании, оба заболевания встречаются крайне редко: в 5,76 случаев на миллион человеко-лет, при этом детей в возрасте 7–9 лет было 8,97% [1, 2]. Симптомы болезни проявляются в течение одной-трех недель после введения препарата: у больного появляются отслойка эпидермиса с буллами и эрозией, с вовлечением слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы, иногда и гениталий, дизурия [1, 3]. При ССД площадь поверхности тела с эпидермальной отслойкой составляет <10%, тогда как при ТЭН >30% [1]. Для заболевания характерен симптом Никольского: нежное трение кожи вблизи булл вызывает шелушение поверхностного слоя. Наиболее распространенные лекарства, которые являются причиной ССД/ТЭН: антибиотики (триметоприм/сульфаметоксазол, цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы и ванкомицин), противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды, аллопуринол [1–4].

Недавние фармакогеномные исследования продемонстрировали сильную генетическую ассоциацию между некоторыми лейкоцитарными антигенами (HLA) и/или полиморфизмами метаболических ферментов при тяжелой лекарственной аллергии на противоэпилептические препараты как у взрослых, так и у детей [4]. Эпилепсией страдают около 10 млн детей во всем мире. Детский возраст, прием других лекарств, высокая начальная доза и быстрое повышение дозы, а также некоторые генетические маркеры являются важными факторами риска развития реакций на противоэпилептические препараты.

Хотя патогенез включает много факторов (метаболические, генетические, иммунологические), при ССД/ТЭН, вызванном приемом карбамазепина, обнаружена сильная корреляция HLA-локуса в раз-

ных этнических популяциях. Например, Администрация США по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) рекомендует заранее проводить скрининг у азиатских пациентов на определение HLA-B*15:02 до начала приема карбамазепина из-за высокого риска развития у них ССД/ТЭН. Оксикамы (например, мелоксикам) и сульфонамиды были связаны с ТЭН у европейцев с HLA-B*12:20; аллопуринол-индуцированный ССД/ТЭН был связан с HLA-B * 58:01 у тайских и китайских пациентов [1]. Патогенез ССД/ТЭН связывают с реакцией гиперчувствительности замедленного типа: препарат или лекарственно-пептидный комплекс распознается Т-клеточными рецепторами, что приводит к Т-клеточной и НК-клеточной опосредованной цитотоксичности и экспрессии цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) α и интерферон (IFN) γ .

ЛЕЧЕНИЕ

Диффузное отслоение эпидермиса, наблюдаемое при ССД и ТЭН, сходно с ожогами 2-й степени, в связи с чем таких пациентов следует направлять на лечение в ожоговый центр. Лечение заболеваний может весьма существенно отличаться в зависимости от центра, а смертность варьироваться от 25 до 70%, однако по данным McCullough M. et al., за 15-летний период наблюдения (2000–2015 гг.) уровень смертности среди 40 таких пациентов в их клинике составил 10% [2].

Алгоритм лечения таких больных, предложенный McCullough M. et al., включает: немедленную отмену приема лекарств, вызывающих заболевание; поддержание диуреза (0,5–1,0 мл/кг/ч), для чего проводят инфузию электролитными растворами, дополнительно их вводят через назогастральный зонд; тщательный уход за кожей [2]. Для этого на пораженную поверхность кожи накладывают стерильные повязки с ионами серебра, на лицо – марлю с мупироцином. Повязки меняют каждые 3 дня. McCullough M. et al. не рекомендуют применять глюкокортикостероиды, начиная с 2001 года всем пациентам назначали в/в иммуног-

Сведения об авторах:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., профессор ФПК МР МИ РУДН, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, e-mail: dalim_a@mail.ru.

Халиулин Юрий Германович – врач аллерголог-иммунолог, АО «Европейский Медицинский Центр», г. Москва, Россия.

Кулумбегов Бидзина Георгиевич – врач аллерголог-иммунолог, Центр аллергии и иммунологии, г. Тбилиси, Республика Грузия.

Таблица 1. *Индекс тяжести токсического эпидермального некролиза (SCORTEN)*

Возраст	≥40 лет	1
Злокачественная опухоль	Да	1
Площадь отторжения эпидермиса	10%	1
ЧСС	≥120 уд/мин	1
Мочевина крови	>10 ммоль/л (>28 мг/дл)	1
Глюкоза сыворотки крови	>14 ммоль/л (>250 мг/дл)	1
Бикарбонат сыворотки крови	<20 ммоль/л (<168 мг/дл)	1

лобулин в течение 5 дней, что связано с лучшей выживаемостью больных, чем при введении только кортикостероидов [5–8]. При таком подходе к терапии, по данным McCullough M. et al., средняя продолжительность общего пребывания пациентов составляла 17,1 дней, а продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии – 15,9 дней [2]. В то время как 44% пациентов были переведены в другое учреждение для дальнейшей реабилитации, 37% пациентов были выписаны домой. У пациентов, выписанных домой с полным разрешением кожных поражений, время заживления кожи составило в среднем 14 дней. Авторы считают, что низкий уровень смертности больных с ССД и ТЭН обусловлен таким подходом к терапии, а не менее тяжелой степенью тяжести заболеваний у такой популяции пациентов.

При дыхательной недостаточности (50% случаев) больным может быть показано проведение интубации и механической вентиляции; у некоторых – из-за тяжелой гипотензии требуется введение вазоактивных лекарств. Около 60% больных с ССД и ТЭН имеют инфекционные осложнения, включая пневмонию, бактериемию и инфекции мочевых путей. Наиболее распространенными патогенными организмами являются *pseudomonas*, *staphylococcus*, *acinetobacter* [1]. По показаниям пациентам проводят диализ, парентеральное питание.

Плазмаферез был успешным у некоторых больных, особенно, если его проводили в комбинации с циклоспорином [6]. По данным зарубежных исследований, введение ингибиторов TNF-α (инфликсимаб, этанерцепт) продемонстрировало многообещающие результаты [6]. Согласно метаанализу, 96 исследований по ССД/ТЭН, лечение различными иммуномодуляторами, кортикостероидами и циклоспорином, по-видимому, связано с наилучшим результатом исхода у таких пациентов [9].

Однако основным ограничением таких сравнений является вариация между объемом выборки,

возраста, причинно-значимого лекарственного средства, степени тяжести реакции, временем от начала лечения, сопутствующих состояний.

В дальнейшем таким пациентам необходимо наблюдение специалистов, учитывая ряд осложнений, сопровождающих ССД и ТЭН: окулярные (ухудшение зрения, гиперемия конъюнктивы, хроническая фотофобия и сухие глаза); оральные (синехии, влияющие на подвижность рта, повторяющиеся язвы и отечность языка, у детей могут быть нарушения роста зубов). Эпителиальное поражение дыхательных путей может привести к облитерирующему бронхолиту. Через несколько месяцев после острой фазы с поражением половых органов у некоторых пациентов появлялись мочеполовые спайки и стриктуры. Могут также развиваться стриктуры пищевода, изъязвления кишечника (что вызывает диарею и мальабсорбцию) и хронический холестаз. Кожные осложнения включают гиперили гипопигментацию (особенно у детей), гипертрофические и келоидные шрамы, хронический зуд, фоточувствительность, гипергидроз [1].

Для того чтобы предсказать смертность у взрослых пациентов, Batuji-Garin et al. предложили систему подсчета очков, назвав ее SCORTEN (Severity-of-illness score for Toxic Epidermal Necrolysis) [10] (таблицы 1, 2).

СИНДРОМ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ

(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS)

Нередко в литературе используют синоним этого заболевания – Drug-induced Hypersensitivity Syndrome.

DRESS представляет собой тяжелую реакцию замедленного типа на лекарственный препарат, которая может включать активацию лимфоцитов, эозинофилию и реактивацию герпесвирусов чело-

Таблица 2. Оценка прогноза смертности по индексу SCORTEN

Количество баллов	Риск смертности, %
0–1	3,2
2	12,1
3	35,3
4	58,3
5 и более	>90

века (HHV, вирус Эпштейн-Барра, HHV 6 или 7 типа и цитомегаловирус). Чаще всего у таких больных имеет место последовательная реактивация HHV-6 и 7, тогда как вирусы Эпштейна-Барра и цитомегаловирус встречаются реже [11–15].

Наиболее часто ассоциируемые с синдромом DRESS лекарственные средства включают: карбамазепин, аллопуринол, фенитоин, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфасалазин, дапсон, пенициллин, нестероидные противовоспалительные препараты, ламотриджин, ванкомицин, миноциклин и изониазид. DRESS-синдром, индуцированный приемом карбамазепина, в разных этнических группах также связывают с различными HLA-локусами. Совместное введение омепразола и фенитоина рассматривают как фактор риска для DRESS-синдрома.

Патогенез DRESS-синдрома связывают с гиперчувствительностью замедленного типа на лекарственное средство и генетическую предрасположенность у восприимчивых лиц. Сниженная активность некоторых метаболизирующих ферментов может привести к накоплению препарата или его метаболитов, которые затем связываются с эндогенными белками и антиген-презентирующими клетками. Другая теория заключается в том, что лекарственные средства или метаболиты связываются с основными комплексами гистосовместимости (major histocompatibility complex – MHC) или с рецепторами Т-клеток независимо от пептидов. Вирусная реактивация может возникнуть в результате воздействия препарата или его метаболита непосредственно или на ранней стадии DRESS-синдрома у иммунокомпрометированного пациента.

Из-за дисфункции регуляторных Т-клеток через несколько месяцев или лет после разрешения DRESS-синдрома у таких больных могут развиваться аутоиммунные осложнения. Гистопатологически наличие апоптозных кератиноцитов связано с

осложнениями печени и почек. Чаще всего у больных поражаются кожа и внутренние органы. Симптомы появляются через 2–8 недель после приема лекарственного препарата. Первым признаком, как правило, является высокая температура, которая отмечается у 80–90% пациентов. Зудящая сыпь чаще всего бывает макулопапулезная; реже встречаются пустулы, затем пурпура, инфильтрированные бляшки, волдыри, эксфолиация, экзема и лихеноидные поражения. Отек лица возникает примерно у 3/4 пациентов, у 75% детей встречается лимфаденопатия. В крови повышается уровень эозинофилов (в 50–95% случаев), но отсутствие эозинофилии не исключает диагноз, поэтому некоторые эксперты предпочитают термин «синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности». У большинства пациентов отмечается лейкоцитоз с атипичными лимфоцитами, лимфопения, реже – тромбоцитопения (25% случаев). Повреждение печени происходит у 75–95% пациентов, у 15–40% больных повреждаются почки.

Широкий спектр клинических проявлений и длительный латентный период DRESS-синдрома часто приводит к несвоевременной постановке правильного диагноза. Как правило, у пациентов с лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией, лейкоцитозом и повышенными уровнями печеночных ферментов сначала подозревают инфекционное заболевание. Однако отсроченное начало, диффузное макуло-папулезное поражение и часто – отек лица у таких больных, а также характер изменений в периферической крови свидетельствуют в пользу лекарственной аллергии [14].

ЛЕЧЕНИЕ

Кортикостероиды с постепенной отменой в течение примерно 2 месяцев являются основным лечением, особенно для тяжелых случаев. Начальная доза преднизолона – внутрь из расчета 0,5 мг/кг (30–60 мг); внутривенно – метилпреднизолон 40–120 мг/сут. Как и в случаях с ССД/ТЭН, эффект внутривенного иммуноглобулина в литературе описан неоднозначно. Однако у детей все же отмечают быстрое улучшение клинических симптомов через 24–48 часов после его введения в дозе 1–2 г/кг [6]. Циклоспорин был успешно использован в двух случаях с быстрым и устойчивым улучшением после курса в течение 3–7 дней. В случае неэффективности кортикостероидов введение

анти-IL-5 (меполизумаб 100 мг каждые 4 недели) приводило к исчезновению эозинофилии в течение нескольких дней и постепенному исчезновению высыпаний в течение одной недели. Это позволило даже сократить рецидивы заболевания. Прогноз DRESS-синдрома связан со многими осложнениями. Кожные поражения обычно продолжаются 3–4 недели, у 20% пациентов сохраняются клинические симптомы до 3-х месяцев, некоторые нуждаются в долгосрочном гемодиализе. Смертность составляет 4–10%, в основном из-за полиорганной недостаточности. Несмотря на очевидное улучшение других симптомов, у некоторых больных через 3–4 месяца после DRESS-синдрома появляются признаки эозинофильного миокардита; аутоиммунные осложнения включают тиреоидит, диабет 1-го типа, волчанку, ревматоидный артрит, реактивный артрит, алопецию и витилиго. Так, описаны случаи аутоиммунного тиреоидита, развившегося в течение года после DRESS-синдрома у европейских пациентов, у которых, по-видимому, это было связано с реактивацией HHV-6. У 3% выживших больных из Японии и Тайваня в течение нескольких месяцев после разрешения DRESS развился фульминантный сахарный диабет 1-го типа.

ОСТРЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКЗАНТЕМАТОЗНЫЙ ПУСТУЛЛЕЗ (AGEP)

AGEP развивается наиболее часто как следствие лечения бета-лактамами пенициллинами. Были также описаны случаи AGEP после приема тербинафина [14], омепразола и целекоксиба [16, 17].

Это своеобразная реакция на лекарство, которая проявляется в виде распространенных мелких эпидермальных пустул, напоминающих генерализованный пустулезный псориаз. Иногда наблюдаются повышение температуры, озноб, нейтрофильный лейкоцитоз в периферической крови. Реакция может развиваться через некоторое время от начала приема лекарственного препарата (от 1 часа до 25 дней) [17].

ЛЕЧЕНИЕ

Отменяют прием предполагаемого препарата, при легкой степени кожного поражения назначают наружные кортикостероиды 1–2 раза в день (например, клобетазола пропионат) [15], а при вторичном инфицировании кожи – дезинфицирующие растворы или увлажняющие лосьоны в

фазе десквамации [1]. Системные стероиды назначают в тяжелых случаях, но нет доказательств, что они уменьшают продолжительность заболевания. Напротив, ряд авторов считает, что топические стероиды следует рассматривать как препараты первой линии, поскольку сами системные стероиды могут иногда вызывать генерализованный пустулез [17].

Кожные поражения обычно разрешаются в течение двух недель, однако некоторые пациенты с тяжелым заболеванием могут нуждаться в интенсивной терапии [17]. Описаны редкие случаи рецидивирующего AGEP, в основном после приема бета-лактамов антибиотиков, омепразола.

БУЛЛЕЗНЫЙ ПЕМФИГОИД

Буллезный пемфигоид – это прежде всего аутоиммунное расстройство, которое поражает людей пожилого возраста. Лекарственно-индуцированный буллезный пемфигоид может развиваться после перорального или местного назначения лекарственного средства. Этот вариант крайне редко встречается у детей, и в целом его трудно дифференцировать клинически с классической аутоиммунной формой заболевания. Кожные зудящие высыпания могут появляться через несколько месяцев после начала приема лекарственного препарата [1].

В заключение приводим основные клинико-лабораторные признаки, наиболее характерные для лекарственной аллергии, протекающей с кожными поражениями (таблица 3) [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarado S.D., Munoz-Mendoza D., Bahna S. High-risk drug rashes // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2018. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.022
2. Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a burn unit: A 15-year experience / M. McCullough, M. Burg, E. Lin. et al. // *Burns.* 2017. Vol. 43. P. 200–205.
3. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiformemajus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study / A. Auquier-Dunant, M. Mockenhaupt, L. Naldi et al. // *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 138. P. 1019–1024.
4. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: A multicenter study / D.E. Misirlioglu, H.

Таблица 3. Клинико-лабораторные признаки некоторых форм лекарственной аллергии с поражением кожи

Болезнь	Морфологически	Латентный период	Симптомы	Вовлечение других систем	Лабораторные данные	Гистологически	Длительность
ССД	Эпидермальный некроз <10% площади поражения	1–3 недели	Недомогание, головная боль, боль в глазах, фарингит, миалгия	Инфекции (например пневмония, бактериемия), дыхательная недостаточность, шок	Возможны лейкоцитоз, повышение СРБ и СОЭ	Некроз кератиноцитов и субэпидермальные буллы	2–3 недели
ТЭН	Эпидермальный некроз >30% площади поражения						
DRESS	Полиморфная сыпь	2–8 недель	Температура, лимфоаденопатия, зуд кожи	Повреждение печени и почек	Эозинофилия в 50–95%, атипичные лимфоциты	Гетерогенный неспецифический, лимфоцитарный инфильтрат	3–4 недели с алопецией
	Макуло-папулезная сыпь на >50% площади поражения						
MDH	Каждая реакция различается, но часто похожа на DRESS	От 3 дней до года после первоначальной реакции	Переменные в зависимости от проявления реакции	Повреждение печени, нефрит, панкреатит	Повышение ферментов печени, эозинофилия, лимфоцитоз, агранулоцитоз	Зависит от проявлений реакций	Вариабельная
AGEP	Пустулы размером с булавочную головку на эритематозном, отечном фоне	В течение 48 часов	Жжение или зуд	Лимфаденопатия, повреждение печени, почек, дыхательная недостаточность, нейтропения	Лейкоцитоз, нейтрофилия, эозинофилия, повышение СРБ	Пустулы (внутрироговичные, подкорнеальные и/или внутриэпидермальные)	До 2 недель
ТТР	Нарушение функции ЦНС, почек и других органов; пурпура и некрозы мягких тканей	1–2 недели	Бледность, желтуха, петехии. Изменения психического статуса, переходящие ишемические атаки и др. Органомегалия не характерна.	Всегда	Тромбоцитопения, анемия, высокий креатинин. Коагулограмма, включая Д-димер, мало изменена.	Биопсия обычно не требуется. При гистологическом исследовании – тромбы в сосудах (белый сгусток). Наиболее заметны в почках и ЦНС.	2–4 недели

Сокращения: AGEP – острый генерализованный экзантематозный пустулез; СРБ – С-реактивный белок; DRESS – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; MDH – синдром множественной лекарственной гиперчувствительности; ССД – синдром Стивенса-Джонсона; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ТТР – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

- Guvenir, S. Bahceci et al. // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2017. № 5. P. 757–763.*
5. *Kuyucu S., Caubet J.-C. Hypersensitivity Reactions to Antiepileptic Drugs in Children: Epidemiologic, Pathogenetic, Clinical, and Diagnostic Aspects // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. № 6. P. 1879–1891.*
 6. *Successful Intravenous Immunoglobulin Treatment in Pediatric Severe DRESS Syndrome / N. Marcus, K. Smuel, N. Almog et al. // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. № 6. P. 1238–1242.*
 7. *Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. / Q.Y. Zhu, L. Ma, X.Q. Luo et al. // J. Burn Care. Res. 2012. Vol. 33. P. 295–308.*
 8. *Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine / M.G. Kirchhof, M.A. Miliszewski, S. Sikora et al. // J. Am. Acad. Dermatol. 2014. Vol. 71. P. 941–947.*
 9. *Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Zimmermann, P. Sekula, M. Venhoff et al. // JAMA Dermatol. 2017. Vol. 153. P. 514–522.*
 10. *SCORTEN: a Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis / S. Bastuji-Garin, N. Fouchard, M. Bertocchi et al. // J. Invest. Dermatol. 2000. Vol. 115. P. 149–153.*
 11. *Pereira F.A., Mudgil A., Rosmarin D.M. Toxic epidermal necrolysis // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 56. P. 181–200.*
 12. *Fromowitz J., Ramos-Caro F. Flowers F.P. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome // Int. J. Dermatol. 2007. Vol. 46. P. 1092–1094.*
 13. *Sultan Sh., Sameem F., Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients // Int. J. Dermatol. 2015. Vol. 54. P. 537–542.*
 14. *Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features / F. Tetart, D. Picard, B. Janela et al. // JAMA Dermatol. 2014. Vol. 150. P. 206–207.*
 15. *Cho Y.T., Yang C.W., Chu C.Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System // Int. J. Mol. Sci. 2017 Jun; 18(6): 1243. doi: 10.3390/ijms18061243 исправила=все было правильно, добавила doi*
 16. *Rapid Involution of Pustules during Topical Steroid Treatment of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis / C. Kley, C. Murer, J.T. Maul et al. // Case Rep. Dermatol. 2017. № 9. P. 135–139.*
 17. *Thienwibul C., Vachiramon V., Chanprapaph K. Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis // Dermatol. Res. Pract. 2015. 2015:260928. doi: 10.1155/2015/260928. ■*

СЫПИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И НЕАЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ: АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.В. Тарасова

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, г. Москва, Россия

Сыпи являются одной из наиболее частых причин обращаемости к врачу. Они представляют собой клинико-морфологические изменения кожи (экзантемы) и слизистых оболочек (энантемы), развивающиеся под влиянием разнообразных эндогенных и экзогенных факторов. Морфологическими элементами сыпи являются высыпания различного характера, подразделяющиеся на первичные (пятно, волдырь, пузырь, гнойничок, узелок, бугорок) и вторичные (гипо- и гиперпигментации, трещина, чешуйка, эрозия, язва, корочка, рубец). В статье приведены причины и клинические особенности некоторых аллергических и неаллергических болезней, сопровождающихся сыпью, предложен алгоритм их дифференциальной диагностики на основе клинической оценки морфологических элементов, результатов лабораторных исследований и данных эпидемиологического анамнеза.

Ключевые слова: экзантемы, энантемы, первичные и вторичные морфологические элементы сыпи, инфекционные болезни, аллергические болезни, системные болезни, дифференциальная диагностика.

Rashes in allergic and non-allergic diseases: algorithm of differential diagnosis

I. V. Tarasova

Academy of postgraduate education of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation, Moscow, Russia

Rash is one of the most frequent causes of visits to a doctor. They represent the morphological changes of the skin (exanthema) and mucous membranes (enanthea), developing under the influence of various endogenous and exogenous factors. Morphological elements of the rash are divided into primary (spot, blister, bubble, abscess, knot, bump) and secondary (hypo- and hyperpigmentation, fissure, flake, erosion, ulcer, crust, cicatrix). The article presents the causes and clinical features of some allergic and non-allergic diseases accompanied by a rash. The algorithm of their differential diagnostics on the basis of clinical evaluation of morphological elements, results of laboratory researches and data of epidemiological anamnesis is also offered.

Keywords: exanthema, anathema, primary and secondary morphological elements of the rash, infections diseases, allergic disease, systemic disease, differential diagnosis.

Сыпи являются одной из наиболее частых причин обращаемости к врачу. Различные высыпания на коже и слизистых оболочках могут встречаться при самых разных заболеваниях: аллергических, дерматологических, инфекционных, системных, лимфопролиферативных, паразитарных инфекциях и т.д. [1–3]. Практически ежедневно врачу приходится сталкиваться с необходимостью дифференциальной диагностики кожных высыпаний, поэтому необходимо знать основные дифференциально-диагностические признаки сыпей при различных заболеваниях [2–4].

Сыпи представляют собой клинико-морфологические изменения кожи (экзантемы, exanthema) и слизистых оболочек (энантемы, enanthea), развивающиеся под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов. Их морфологическими элементами являются высыпания различного характера, подразделяющиеся на 2 группы: первичные, возникающие впервые на неизменной коже, и вторичные, появляющиеся в результате эволюции первичных элементов или после их исчезновения [5] (таблица).

Различные сочетания первичных и вторичных элементов и обуславливают специфическую картину сыпей при отдельных заболеваниях [3, 6]. Поэтому тщательное выявление и детальное описание морфологических элементов служат ключом к своевременной и правильной диагностике болезней, сопровождающихся сыпью.

Таблица

Морфологические элементы сыпи	
Первичные	Вторичные
Пятно (macula)	Гипо- и гиперпигментации вторичные (hypo-hyperpigmentatio)
Волдырь (urtica)	Трещины (fissura)
Пузырек (vesicula)	Экскориации (excoriatio, ссадина)
Пузырь (bulla)	Эрозии (erosio)
Гнойничок (pustula)	Язвы (ulcus)
Узелок (papula)	Чешуйки (squama)
Узел (nodus)	Корки (crusta)
Бугорок (tuberculum)	Рубцы (cicatrix)
	Лихенизация (lichenizatio)
	Вегетация (vegetatio)

К возможным причинам появления последних относят дефекты ухода (потница, опрелость), инфекционные и неинфекционные заболевания. Об инфекционном характере сыпи свидетельствует ряд признаков, характеризующих инфекционный процесс [7]:

- 1) синдром интоксикации (повышение температуры, слабость, недомогание, головная боль, иногда рвота и др.);
- 2) симптомы, характерные для конкретного инфекционного заболевания (затылочный лимфадено-

Сведения об авторе:

Тарасова Ирина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры Иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91, e-mail: ictarasova@rambler.ru.

нит при краснухе, пятна Филатова-Коплика при кори, ограниченная гиперемия зева при скарлатине, полиморфизм клинических симптомов при иерсиниозе и т.д.);

3) данные эпидемиологического анамнеза (наличие случаев заболевания в семье, коллективе, у людей, бывших в контакте с больным).

К инфекционным заболеваниям, при которых высыпания, преимущественно пятнистого характера, являются патогномичными симптомами, т.е. обязательным компонентом клинической картины, прежде всего, относятся так называемые «первичные экзантемы» [3]. Всего принято различать шесть «первичных» экзантем:

- Первая болезнь – корь
- Вторая болезнь – скарлатина
- Третья болезнь – краснуха
- Четвертая болезнь – инфекционный мононуклеоз
- Пятая болезнь – инфекционная эритема
- Шестая болезнь – внезапная экзантема (розеола детская).

Корь (лат. *Morbilli*) – острое вирусное заболевание, возбудителем которого является РНК-вирус рода *Morbillivirus*. Характеризуется высокой температурой, воспалением слизистых оболочек полости рта, верхних дыхательных путей, конъюнктивитом и пятнисто-папулезной сыпью, склонной к слиянию. Последняя появляется на 4–5-й день болезни сначала на лице, шее, за ушами, на следующий день – на туловище, а на 3-й день высыпания покрывают разгибательные поверхности рук и ног, включая пальцы [8].

Скарлатина (от лат. *Scarlatum*) вызывается *Streptococcus pyogenes* и проявляется интоксикацией, лихорадкой, а также мелкоочечной сыпью. Сыпь выступает на 1–3 день болезни и локализуется главным образом на щеках, в паху, по бокам туловища. Характерным является сгущение сыпи на сгибах конечностей – подмышечной, локтевой, подколенной областях. Кожа носогубного треугольника при этом остается бледной и свободной от сыпи [9].

Краснуха (лат. *Rubeolla*) – вирусное заболевание, которое вызывается РНК-содержащим *Rubella virus*. Характеризуется умеренно выраженной температурой, фарингитом, конъюнктивитом, шейной аденопатией, а также мелкопятнистыми, не зудящими высыпаниями. Вначале сыпь локали-

зуется на лице, а затем распространяется на туловище, конечности и слизистую мягкого нёба [10].

Инфекционный мононуклеоз (лат. *Mononucleosis infectiosa*) – острое вирусное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом Эпштейна-Барр (англ. Human gammaherpesvirus). Сопровождается лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, появлением атипичных мононуклеаров в крови и сыпью. Последняя – пятнистая, полиморфная, неправильной формы от 5 до 15 мм в диаметре; отдельные её элементы могут сливаться. Локализуется на туловище и конечностях, но более обильно – в области лица [11].

Инфекционная эритема (лат. *Erythema infectiosum*) характеризуется обильной, местами сливной, преимущественно пятнистой сыпью. На лице экзантема приводит к появлению эффекта «нашлепанных щек» с разлитым покраснением, а на конечностях состоит из сливающихся округлых пятен, колец и полуколец, напоминающих кружево. В местах обильных высыпаний нередко отмечается пластинчатое или отрубевидное шелушение. Наряду с сыпью могут присутствовать лихорадка, респираторно-катаральный синдром, тошнота, диарея, артралгии и артриты [12]. Основным этиологическим фактором заболевания в настоящее время считают ДНК-содержащий вирус семейства *Parvoviridae* – Парвовирус В19 (англ. Primate erythroparvovirus 1) [13, 14].

Внезапная экзантема (лат. *Roseola infantum, Exanthema subitum*) – это острое инфекционное заболевание, распространенное преимущественно среди детей до 2-летнего возраста и вызываемое *Human herpesvirus 6* (HHV-6), реже *Human herpesvirus 7* (HHV-7). Заболевание начинается с внезапного подъёма температуры до 39–40°C, которая может держаться в течение 3–5 дней. В дальнейшем, на фоне её снижения, сначала на лице, груди и животе, а через несколько часов и по всему телу появляются мелкопапулезные высыпания, которые постепенно угасают, не оставляя пигментации или шелушения [15].

Кроме первичных экзантем среди заболеваний, сопровождающихся сыпью преимущественно пятнистого характера, следует отметить также ряд других болезней.

Иерсиниоз (лат. *Yersiniosis*) вызывается грамотрицательной бактерией *Yersinia enterocolitica* [16].

При развитии заболевания чаще всего отмечаются лихорадка, температура, достигающая 38–40 °С, озноб, общая слабость, боли в области живота, ломота в мышцах и суставах, а также экзантема. Высыпания – пятнисто-папулезные, мелкоточечные либо крупнопятнистые (иногда кольцевидные), могут появляться на различных участках кожи, но чаще всего – в нижней части конечностей (симптом «носков» и «перчаток»). Сыпь может сопровождаться жжением в ладонях; после себя оставляет участки шелушения.

Болезнь Лайма (лат. *Borreliosis*, клещевой боррелиоз) – преимущественно трансмиссивное заболевание, вызываемое бактериями рода *Borrelia* типа *Spirochaetales*. Бактерии передаются человеку при укусе инфицированных иксодовых клещей, принадлежащих к нескольким видам рода *Ixodes*. Ранние проявления болезни могут включать чувство жара, головные боли, усталость и характерную сыпь, называемую мигрирующей эритемой (лат. *Erythema migrans*). Последняя обычно овальная или круглая, диаметром 10–20 см, иногда до 60 см. Края её интенсивно красные, слегка приподнимаются над непораженной кожей в виде кольца; в центре эритема чуть бледнее. В течение последующих дней или недель участок гиперемии расширяется (мигрирует) во все стороны. Локализуется мигрирующая эритема чаще всего на нижних конечностях, реже – в области живота, поясницы, в подмышечных и паховых областях, на шее [17]. Кандидоз гладкой кожи – одна из разновидностей грибковой инфекции, вызываемая микроскопическими дрожжеподобными грибами рода *Candida* (в первую очередь *Candida albicans*). Поражение кожи начинается чаще всего с крупных складок, где и происходит формирование эритематозных очагов с везикулами, эрозиями и пустулами. Для заболевания характерно наличие поражённых участков с чёткими фестончатообразными краями, поверхность которых нередко имеет белесоватый налёт [18].

Многоформная экссудативная эритема (лат. *Erythema exsudativum multiforme*) – острое заболевание кожи и слизистых оболочек [19], характеризующееся полиморфными высыпаниями и склонностью к рецидивам, преимущественно в осенний и весенний периоды года. Развитие заболевания связывают с сенсибилизацией организма к различным лекарственным препаратам (барбитураты, сульфаниламиды, тетрациклин) [20]. Также много-

формная экссудативная эритема может развиваться на фоне некоторых инфекционных заболеваний (таких, как гайморит, хронический тонзиллит, отит, инфекции мочевыводящих путей и т.д.). Высыпания на коже представлены плоскими отечными папулами красно-розовой окраски с четкими границами, которые располагаются преимущественно на тыле стоп и кистей, ладонях и подошвах, на разгибательной поверхности локтей, предплечий, коленей и голеней, в области гениталий. Папулы быстро увеличиваются от 2–3 мм до 3 см в диаметре, их центральная часть западает, на ней могут возникать пузыри с серозным или кровянистым содержимым. При поражении слизистой ротовой полости элементы располагаются в области губ, нёба, щек. Как правило, высыпания сопровождаются чувством жжения, иногда наблюдается зуд.

Розовый лишай (Жибера) (лат. *Pityriasis rosea*) – острое воспалительное заболевание кожи, предположительно инфекционной природы. Возбудитель заболевания точно не известен, но существует мнение, что розовый лишай вызывается *Human herpesvirus 7* (HHV-7), реже *Human herpesvirus 6* (HHV-6). Болезнь начинается обычно на фоне или вскоре после острого респираторного заболевания с появления на коже туловища единичного крупного округлого пятна розового цвета диаметром 2 см и более (так называемая «материнская бляшка»), центральная часть которого постепенно приобретает желтоватый оттенок и начинает слегка шелушиться, напоминая смятую папиросную бумагу. А через несколько дней на коже туловища и конечностей возникают множественные мелкие овальные розовые пятна диаметром 0,5–1 см, расположенные по линиям Лангера [21].

Аллергический контактный дерматит представляет собой воспалительное заболевание кожи, возникающее в месте ее непосредственного контакта с аллергеном. Воспаление развивается по замедленному типу аллергической реакции при регулярном и достаточно длительном контакте с веществом-аллергеном [22]. Типичными симптомами заболевания являются гиперемия кожи, отечность, появление уртикарных высыпаний, иногда – явления мокнутия. Развитие перечисленных симптомов сопровождается интенсивным кожным зудом.

Системная красная волчанка (СКВ, лат. *Lupus erythematoses* – «волчья эритема») – диффузное

заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани, её производных и сосудов микроциркуляторного русла [23]. Название болезнь получила из-за своего характерного признака – макулопапулезной сыпи на переносице и щеках (поражённый участок по форме напоминает «бабочку»), которая, как считали в Средневековье, напоминает места волчьих укусов. Примерно у 30–50 % пациентов отмечаются также эритематозные высыпания, покрытые плотными чешуйками на руках и туловище.

Дерматомиозит (лат. *Dermatomyositis*) – это прогрессирующее системное заболевание соединительной ткани, скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением её двигательной функции, сопровождающееся поражением кожи и внутренних органов. Классическим кожным проявлением заболевания является гелиотропная сыпь, которая представляет собой лиловые или красные кожные высыпания на верхних веках и пространстве между верхним веком и бровью (симптом «лиловых очков»), часто в сочетании с отеком вокруг глаз. Типичным также считается наличие симптома Готтрона – появление шелушащихся эритематозных пятен на коже пальцев рук, шелушения и покраснения ладоней, ломкости и исчерченности ногтей, а также околоногтевой эритемы [24].

К заболеваниям с преимущественно папулезной экзантемой относятся:

1. **Контагиозный моллюск** (лат. *Molluscum contagiosum*) вызывается ДНК-содержащим вирусом семейства *Poxviridae*. Проявляется образованием на кожном покрове небольших плотных узелков сферической или овальной формы, от 1 до 10 мм в диаметре, окрашенных в перламутрово-белый, розовый или серо-желтый цвет с пупковидным углублением в центре. Наиболее часто узелки локализуются на шее, туловище, на лице и в области половых органов [25].

2. **Детский папулезный акродерматит** (лат. *Papular acrodermatitis, acrodermatitis papulosa infantum* или синдром *Crosti-Gianotti*). Заболевание характеризуется появлением мономорфной папулезной сыпи, расположенной симметрично, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Постепенно сыпь может распространяться на плечевой пояс, шею, лоб, ушные раковины, ягодицы и живот; реже возникает на лице,

волосистой части головы, спине и груди. Типичные папулы имеют размеры от 1 до 3 мм в диаметре, полушаровидную или плоскую форму, застойно-красную, медно-красную или желтоватую окраску. Поражённая кожа напоминает шкуру леопарда или жирафа. Через несколько дней в центре элементов появляется небольшое шелушение, постепенно усиливающееся по мере рассасывания папул. Субъективных ощущений нет, лишь иногда может отмечаться умеренный зуд. Имеются сведения о связи детского папулезного акродерматита с вакцинацией (например, от полиомиелита), наличием хронических очагов инфекции. Указывают также на возможность вирусного происхождения заболевания, о чём свидетельствует сочетание с инфекцией, вызванной вирусами гепатита В, Эпштейна-Барра, Коксаки и парагриппа [26].

3. **Псориаз** (лат. *Psoriasis*) – хроническое рецидивирующее мультифакторное заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией эпидермальных клеток. Розово-красные папулы, покрытые легко соскабливаемыми чешуйками, чаще всего располагаются на разгибательных поверхностях конечностей и волосистой части головы. В результате периферического роста элементы могут сливаться в бляшки различных размеров и очертаний, занимающие иногда обширные участки кожи. При поскабливании элементов отмечают феномены стеаринового пятна, терминальной плёнки и точечного кровотечения – так называемая «псориазная триада» [27].

4. **Кольцевидная гранулема** (лат. *Granuloma annulare*) – это хроническое заболевание кожи, причины которого ещё недостаточно изучены. Считается, что на развитие болезни оказывают влияние инфекции, нарушения клеточного иммунитета, аллергические реакции замедленного типа и т.д. Провоцирующую роль может играть травма. Описана также ассоциация кольцевидной гранулемы с туберкулиновой пробой и БЦЖ-вакцинацией. Характеризуется развитием на кожных покровах, преимущественно конечностей, многочисленных плотных узелков, которые группируются в виде колец и сопровождаются болью и зудом [28].

5. **Геморрагический васкулит** (лат. *Purpura Schoenlein-Henoch*) – наиболее распространённое заболевание из группы системных васкулитов. В его основе лежит асептическое воспаление стенок микрососудов, множественное микротромбообра-

зование, поражающее сосуды кожи и внутренних органов (чаще всего почек и кишечника). Характерна геморрагическая сыпь, элементы которой незначительно возвышаются над поверхностью кожи. В дебюте заболевания высыпания могут иметь петехиальный характер и локализуются в дистальных отделах нижних конечностей. Затем они постепенно распространяются на бедра и ягодицы. Через несколько дней пурпура в большинстве случаев бледнеет, приобретая за счёт пигментации бурюю окраску и затем постепенно исчезает [29].

6. Фолликулярный кератоз (лат. *Keratosis follicularis*) – это определяющий клинико-гистологический признак некоторых симптоматических поражений кожи или группы дерматологических заболеваний под названием «фолликулярные кератозы». Вследствие воздействия различных причинных факторов (приобретенных или генетически обусловленных) происходит нарушение процессов кератинизации эпителия, сопровождающееся неполным созреванием и задержкой отторжения клеток рогового слоя, увеличением его толщины и закрытием просвета волосяных фолликулов [30]. Это приводит к ощущению сухости, симптому «наждачной бумаги» или «гусиной кожи». Наиболее распространенные места поражения кератозом: предплечья, бедра, внутренняя часть бедер и ягодицы. Изредка проявления кератоза присутствуют на лице.

Среди заболеваний с преимущественно везикулёзной экзантемой следует отметить:

- **Строфулюс** (лат. *Strophulus*, детская почесуха) – островоспалительное поражение кожи, возникающее у детей в первые месяцы и годы жизни как результат воздействия пищевых (рыба, яйцо, шоколад, цитрусовые, орехи, ананас, консервированные напитки) и лекарственных (антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства) аллергенов [31]. Может развиваться также при укусах насекомых (комаров, блох, клопов). Основным элементом сыпи при строфулюсе является папула-везикула. Это небольшое образование чечевицеобразной формы, красного или розового цвета, твердой консистенции, в центре которого виден желтоватый участок, соответствующий пузырьку или корочке, оставшейся после засыхания последнего. Типичная локализация элементов: разгибательные

поверхности верхних и нижних конечностей, ягодицы, подошвы. Характерен сильный зуд.

- **Дисгидроз** (лат. *Dyshidrosis*) – хроническое заболевание, характеризующееся появлениям множественных мелких везикул, которые как бы вкрапливаются в эпидермис ладоней, боковой поверхности кистей рук и подошв стоп. Пузырьки величиной до 5 мм, на ощупь плотные с прозрачной жидкостью внутри, сопровождаются сильным зудом и жжением. На месте вскрывающихся везикул образуются язвочки, кожа начинает шелушиться и трескаться [32].

- **Герпес** (лат. *Herpes*) – вирусное заболевание кожи, возбудителем которого является нейротропный ДНК-содержащий *Herpes simplex virus (HSV)*. Заболевание характеризуется появлением на коже пузырьков или групп пузырьков, которым иногда предшествует лихорадка. Прозрачное содержимое пузырьков быстро мутнеет, ссыхается в корочки буровато-жёлтого цвета, при снятии которых обнажается эрозия с неровными краями. Элементы чаще всего располагаются на верхней, реже – на нижней губе или крыльях носа, наружных половых органах и слизистых оболочках полости рта [33].

- **Опоясывающий герпес** (лат. *Herpes zoster*) – заболевание, вызываемое вирусом ветряной оспы (*Varicella-herpes zoster*), характеризующееся односторонними герпетиформными высыпаниями на коже и сопровождающееся сильным болевым синдромом. Процесс локализуется по ходу нервных стволов, чаще межрёберных, а также ветвей тройничного нерва. Кожным проявлениям обычно предшествуют общее недомогание, повышение температуры, небольшой зуд, чувство покалывания и невралгические боли на месте будущих высыпаний. В дальнейшем появляются розовые отёчные пятна, на фоне которых в течение 3–4 суток образуются группы эритематозных папул, быстро превращающихся в пузырьки с прозрачным содержимым; происходит увеличение местных лимфатических узлов и усиление болевых ощущений. Через 6–8 суток пузырьки подсыхают, образуя жёлто-коричневые корочки, которые затем опадают, оставляя незначительную пигментацию [34].

- **Ветряная оспа** (лат. *Varicella*) представляет собой острое вирусное заболевание, вызываемое ДНК-содержащим вирусом *Varicella Zoster* семейства *Herpesviridae* [35]. Характеризуется лихорад-

кой и генерализованной сыпью, элементы которой имеют вид розовых пятен величиной 2–4 мм, в течение нескольких часов превращающихся в папулы. Часть последних становится однокамерными везикулами, окруженными венчиком гиперемии. Через 1–3 дня везикулы подсыхают, образуя поверхностные корочки темно-красного или коричневого цвета, которые опадают на 2–3-й неделе заболевания.

• **Вирусная пузырчатка ладоней и подошв** (лат. *Hand-food-and-mouth disease*, вирусная пузырчатка полости рта и конечностей) – заболевание, которое ассоциируют с *Coxsackievirus A16* или *Enterovirus 71* (EV-71). На коже ладоней и подошв появляются везикулы, заполненные белесоватой жидкостью и окруженные венчиком гиперемии. Поражение ладоней и стоп, вызванное *Coxsackievirus A16*, обычно протекает легко и проходит самостоятельно. Заболевание же, обусловленное *Enterovirus 71* (EV-71), характеризуется тяжёлым течением и может сопровождаться неврологическими симптомами [36]. Если поражается ротовая полость, то на фоне подъема температуры во рту появляются болезненные пузырьки желтого цвета с красным ободком и неприятный запах изо рта [37].

• **Чесотка** (лат. *Scabies*) – заразное кожное заболевание из группы акародерматитов, вызываемое микроскопическим паразитом – чесоточным клещом или чесоточным зуднем (лат. *Sarcoptes scabiei var. hominis*). Характерными признаками заболевания являются зуд, усиливающийся в вечернее время, и папуловезикулезная сыпь, часто с присоединением вторичных гнойничковых элементов вследствие инфицирования при расчесывании. Патогномичным признаком является наличие чесоточных ходов. Сыпь распределяется чаще всего в межпальцевых промежутках кистей и на сгибательной стороне запястий, распространяясь в дальнейшем на локти, стопы, подмышечные впадины и туловище [38].

• **Вульгарное импетиго** (лат. *Impetigo vulgaris / impetigo strepto-staphylogenes*) представляет собой контактно-инфекционное заболевание (разновидность пиодермии), вызываемое *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* или их сочетанием. Через поврежденные кожные покровы возбудитель проникает в волосяные фолликулы, где начинает активно размножаться, вызывая появление пустулезной сыпи; на месте лопнувших гнойнич-

ков образуются жёлто-коричневые корочки. В большинстве случаев вульгарное импетиго поражает кожные покровы лица, но может локализоваться на слизистой носовых ходов, ротовой полости, туловище и конечностях [39].

К заболеваниям, сопровождающимся уртикарными высыпаниями, прежде всего относится крапивница (лат. *Urticaria*). Основным элементом сыпи при этом является волдырь, который представляет собой отёк поверхностных слоев дермы с выступающим бледным центром, окруженным зоной гиперемии. Сохраняются высыпания от 1 до 24 часов и сопровождаются зудом. В 20% случаев острая крапивница имеет аллергическую природу и возникает как опосредованная реакция на пищевые и лекарственные аллергены. В 30% случаев связана с инфекцией прежде всего респираторного тракта, а в 50% случаев триггерный фактор выявить не удаётся [40].

Как видно из представленного материала, сыпь может носить одинаковый характер при самых различных заболеваниях. Как же тогда проводить дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся сыпью? [2].

Алгоритм диагностического поиска должен строиться прежде всего на сборе анамнеза (в том числе аллергологического), осмотре и ощупывании кожи [2]. При этом необходимо уточнить сроки появления сыпи, количество элементов, их моно- или полиморфизм, характер и этапность высыпаний, преимущественную локализацию, склонность к слиянию, симметричность, длительность и эволюцию высыпаний, наличие/отсутствие вторичных элементов сыпи, а также субъективных ощущений в местах высыпаний (зуд, боль, жжение, сухость кожи). Именно особенности морфологических элементов в совокупности с общими проявлениями заболевания будут являться решающим фактором в диагностике [6]. При этом наибольшей диагностической ценностью обладают первичные морфологические элементы, по характеру которых (цвет, форма, размеры, очертания, характер поверхности и др.) в значительном ряде случаев удается определить нозологию.

Важны также возраст больного, данные анамнеза о заболеваниях среди окружающих с учетом продолжительности инкубационного периода вероятной инфекции, ранее перенесенных заболеваниях, проведенных профилактических привив-

Схема

Алгоритм диагностического поиска



ках, склонности к аллергии, принимаемых медикаментах и пище, сведениях о путешествиях [3] и эффективности проводимого лечения.

Значимым будет являться сопоставление данных клинического осмотра с результатами лабораторных и инструментальных методов исследования [2], оценка динамики состояния, а также консультации смежных специалистов (см. схему).

ЛИТЕРАТУРА

- Gellrich F.F., Günther C. Schnitzler syndrome. *Z Rheumatol.* 2019. Vol. 21. P. 43–54.
- Ревякина В.А. Дифференциальная диагностика кожных сыпей // *Лечащий врач.* 2010. № 5. С. 29–31.
- Овсянников Д.Ю. Дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем в детском возрасте // *Педиатрия.* 2016. № 2. С. 160–167.
- Chadha A., Jahnke M. Common Neonatal Rashes // *Pediatr Ann.* 2019. Vol. 1, № 48 (1). P. 16–22.
- Соколовский Е.В. *Кожные и венерические болезни.* СПб: Фолиант, 2006. 520 с.
- Скрипкин Ю.К. *Кожные и венерические болезни: руководство для врачей.* С. 123–127.
- Gill P.J., Burgner D., Harnden A. Persistent fever and rash in a young child // *BMJ.* 2011. 19. Vol. 343.
- Measles in older children and adults / Cockbain B.C., Bharucha T., Irish D. et al. // *BMJ.* 2017. 16. Vol. 356.
- Kutsuna S., Hayakawa K., Ohmagari N. Scarlet fever in an adult // *Intern. Med.* 2014. Vol. 53, № 2. P. 167–168.
- Clarkson E., Mashkoo F., Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management // *Dent. Clin. North Am.* 2017. Vol. 61, № 2. P. 351–363.
- Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus infection in children in Beijing, China / L.W. Gao, Z.D. Xie, Y.Y. Liu et al. // *World J. Pediatr.* 2011. Vol. 7, № 1. P. 45–49.
- Шарипова Е.В., Бабаченко И.В. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей // *Педиатрия.* 2015. № 3. С. 82–86.
- Infection and immunity for human parvovirus B19 in patients with febrile exanthema / M.S. Pedranti,

- P. Barbero, C. Wolff et al. // *Epidemiol. Infect.* 2012. Vol. 140, № 3. P. 454–461.
14. Sachan D. Erythema infectiosum rash // *Indian Pediatr.* 2011. Vol. 7, № 48 (4). P. 338.
 15. Lautenschlager I., Loginov R. HHV-6 infection and its clinical significance // *Duodecim.* 2011. Vol. 127, № 12. P. 1204–1211.
 16. *Yersinia spp. in Wild Rodents and Shrews in Finland* / S. Joutsen, R. Laukkanen-Ninios, H. Henttonen et al. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017. Vol. 17, № 5. P. 303–311.
 17. Stock I. Lyme disease-clinical manifestations and treatment // *Med. Monatsschr. Pharm.* 2016. Vol. 39, № 5. P. 197–204.
 18. Kim J., Sudbery P. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen // *J. Microbiol.* 2011. Vol. 49, № 2. P. 171–177.
 19. Variants of Erythema Multiforme: A Case Report and Literature Review / L. Paulino, D.J. Hamblin, N. Osondu et al. // *Cureus.* 2018. Vol. 16, № 10 (10). P. 3459.
 20. Arderm-Jones M.R., Friedmann. P.S. Skin manifestations of drug allergy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 71, № 5. P. 672–683.
 21. Urbina F., Das A., Sudy E. Clinical variants of pityriasis rosea // *World J. Clin. Cases.* 2017. Vol. 16, № 5 (6). P. 203–211.
 22. Prospective multicenter survey on the clinical management of pediatric contact dermatitis / G. Ruggiero, C. Carnevale, A. Diociaiuti et al. // *Minerva Pediatr.* 2016. Vol. 68, № 6. P. 412–418.
 23. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective / V.R. Moulton, A. Suarez-Fueyo, E. Meidan et al. // *Trends Mol. Med.* 2017. Vol. 23, № 7. P. 615–635.
 24. Akbaryan M., Darabi F., Soltani Z. Dermatomyositis Leading to Necrotizing Vasculitis: A Perfect Response to Applied Therapy // *Int. J. Biomed. Sci.* 2016. Vol. 12, № 4. P. 125–129.
 25. Yin G.W., Li J. Confluent Atypical Molluscum Contagiosum Causing Disfigurement in a Human Immunodeficiency Virus Patient // *Ann. Acad. Med. Singapore.* 2017. Vol. 46, № 1. P. 37–38.
 26. Gianotti-Crosti syndrome as presenting sign of cytomegalovirus infection: A case report and a critical appraisal of its possible cytomegalovirus etiology / F. Drago, S. Javor, G. Ciccarese et al. // *J. Clin. Virol.* 2016. Vol. 78. P. 120–122.
 27. Clarke P. Psoriasis // *Aust. Fam. Physician.* 2011. Vol. 40, № 7. P. 468–473.
 28. Alirezai P., Farshchian M. Granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus, thyroid disorders and tuberculin skin test // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017. Vol. 26, № 10. P. 141–145.
 29. Acraly distributed dermatoses: Vascular dermatoses (purpura and vasculitis) / J. Kazandjieva, D. Antonov, J. Kamarashev et al. // *Clin. Dermatol.* 2017. Vol. 35, № 1. P. 68–80.
 30. Dharman S., Arvind M. Darier's disease-oral, general and histopathological features in a 7 year old child // *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2016. Vol. 34, № 2. P. 177–179.
 31. Строфулюс: клиническая картина, диагностика, лечение / А.И. Ермилова, Г.В. Меньщикова, А.В. Федоровская и др. // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2015. № 4. С. 43–47.
 32. Nishizawa A. Dyshidrotic Eczema and Its Relationship to Metal Allergy // *Curr. Probl. Dermatol.* 2016. Vol. 51. P. 80–85.
 33. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus / Y.C. Jiang, H. Feng, Y.C. Lin et al. // *Int. J. Oral Sci.* 2016. Vol. 30, № 8 (1). P. 1–6.
 34. Herpes zoster with motor involvement: discordance between the distribution of skin rash and localization of peripheral nervous system dysfunction / Alsheklee A., Tay E., Buczek M. et al. // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2011. Vol. 12, № 3. P. 153–157.
 35. Paul G., Paul B.S., Singh G. Unseen face of varicella-zoster infection in adults // *Indian J. Crit. Care. Med.* 2016. Vol. 20, № 12. P. 731–734.
 36. Infantile atypical hand-foot-mouth disease with features of eczema herpeticum and acrodermatitis / I.M. Coronel-Perez, A. Porras-Gonzalez, E.M. Rodriguez-Rey et al. // *Arch. Argent. Pediatr.* 2019. Vol. 1, № 117 (1). P. 59–62.
 37. Chiu W.Y., Lo Y.H., Yeh T.C. Coxsackievirus associated hand, foot and mouth disease in an adult // *QJM.* 2016. Vol. 109, № 12. P. 823–824.
 38. Arlian L.G., Morgan M.S. A review of *Sarcoptes scabiei*: past, present and future // *Parasit. Vectors.* 2017. Vol. 20, № 10 (1). P. 297.
 39. Van Ravenstein K., Durham C.O., Williams T.H., et al. Diagnosis and management of impetigo // *Nurse Pract.* 2017. Vol. 7, № 42 (3). P. 40–44.
 40. Мешкова Р.Я. Хроническая спонтанная крапивница. Ч. 1. // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2014. № 1 (36). С. 12–19. ■

УРОВНИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

А.С. Прилуцкий, К.Е. Ткаченко

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, Донецкая Народная Республика

Атопический дерматит является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний детского возраста. В ряде исследований сообщается о роли Т-хелперов 2-го типа и синтезируемых ими цитокинов в патогенезе атопического дерматита. Настоящее исследование посвящено изучению возможных связей интерлейкина-5 и тяжести клинических проявлений атопического дерматита. Нами проанкетировано и обследовано 84 пациента, страдающих атопическим дерматитом. Контрольную группу составили 68 здоровых лиц. У всех обследованных произведен подсчет индекса тяжести атопического дерматита SCORAD, определены уровни интерлейкина-5 в сыворотке крови. Проведены сравнения значений интерлейкина-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита, рассчитан показатель ранговой корреляции Кендалла уровня интерлейкина-5 с индексом SCORAD. Установлено, что уровень вышеуказанного цитокина существенно выше ($p < 0,001$) у обследованных больных атопическим дерматитом по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Установлено, что уровни интерлейкина-5 достоверно ($p = 0,014$) выше у больных с тяжелым атопическим дерматитом по сравнению с больными, имеющими легкое и среднетяжелое течение заболевания. Также выявлена прямая корреляционная зависимость между индексами тяжести атопического дерматита SCORAD и показателями интерлейкина-5 ($p = 0,02$). Данные нашего исследования подтверждают важность влияния интерлейкина-5 на тяжесть клинических проявлений атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, степень тяжести, корреляция, SCORAD, интерлейкин-5, ИЛ-5.

Interleukin-5 levels depending on the severity of atopic dermatitis

O.S. Prylutskiy, K.Y. Tkachenko

State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Donetsk People's Republic

Atopic dermatitis is one of the most common allergic diseases of childhood. A number of studies have reported on the role of T-helper type 2 and cytokines synthesized by them in the pathogenesis of atopic dermatitis. This data is devoted to the study of the possible links of interleukin - 5 and the severity of clinical manifestations of atopic dermatitis. We interviewed and examined 84 patients suffering from atopic dermatitis. The control group consisted of 68 healthy individuals. In all examined patients the severity index of atopic dermatitis SCORAD were calculated and the serum levels of interleukin-5 were determined. The paired comparisons of the values of interleukin - 5 were made depending on the severity of atopic dermatitis. The Kendall rank correlation coefficient between the level of interleukin - 5 and the SCORAD index was calculated. It was established that the level of the above cytokine is significantly higher ($p < 0.001$) in the examined patients with atopic dermatitis compared with control group. Interleukin - 5 levels were found to be significantly ($p = 0.014$) higher in patients with severe atopic dermatitis compared with patients with mild and moderate course of the disease. A direct correlation between the atopic dermatitis severity indices SCORAD and interleukin-5 ($p = 0.02$) was also revealed. The data from our study confirm the importance of the effect of interleukin-5 on the severity of clinical manifestations of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, food allergy, severity, correlation, SCORAD, interleukin-5, IL-5.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) является хроническим воспалительным заболеванием кожи и наиболее часто регистрируется в детском возрасте. В ряде исследований сообщается о роли цито-

кинов, вырабатываемых Т-хелперами 2-го типа, в иммунопатогенезе атопического дерматита. Наличие и персистирование воспалительного процесса в коже больных АД связывают с увеличением синтеза интерлейкина-4 (ИЛ-4),

интерлейкина-5 (ИЛ-5), интерлейкина-13 (ИЛ-13) [1]. ИЛ-4 и ИЛ-13 поддерживают процессы пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, а также стимулируют продукцию иммуноглобулинов Е [1–4]. ИЛ-5 впервые был описан в 1980-х годах как замещающий фактор Т-клеток [5, 6]. Ген, кодирующий интерлейкин-5, был картирован в 5 хромосоме в области 5q31 [7]. Основными клетками, продуцирующими данный цитокин, являются Т-хелперы 2-го типа и тучные клетки [8, 9]. В последние годы установлено, что ИЛ-5 в больших количествах продуцируют также врожденные лимфоидные клетки 2-го типа [10]. Определено, что сывороточный уровень интерлейкина-5 поддерживается именно тканевыми долгоживущими врожденными лимфоидными клетками 2-го типа [11].

Интерлейкин-5 обладает, как и многие из цитокинов, плейотропными эффектами [5]. Показано, что он влияет на функцию В-лимфоцитов, нейтрофилов [5, 6, 12–14]. Вместе с тем основными его эффектами считают влияние на дифференциацию, активацию и выживаемость эозинофилов [15]. Они и изучены больше всего. Имеются мнения о наличии субтипов атопического дерматита, связанных патогенетически именно с ИЛ-5, в связи с наличием высоких концентраций его у лиц, страдающих вышеуказанной патологией и имеющих нормальные концентрации IgE [15]. В отдельных работах показано, что именно этот цитокин связан с тяжестью

поражений кожи при хроническом течении атопического дерматита, когда с ИЛ-4 ассоциированы острые кожные атопические реакции [16, 17]. Подчеркивается, что вышеуказанная патология и другие аллергические заболевания, включая астму, характеризуются воспалением и выраженной инфильтрацией Т-клетками и гранулоцитами, включающими тучные клетки, эозинофилы и нейтрофилы [6]. Именно CD4+ Т-клетки и эозинофилы характерны для поздней фазы аллергической реакции [17].

Несмотря на доказанную роль Т-хелперов 2-го типа и синтезируемых ими цитокинов в патогенезе аллергических реакций, в мировой литературе представлены результаты весьма немногочисленных работ, посвященных исследованию связей ИЛ-5 с тяжестью клинической симптоматики атопического дерматита [15, 18–25]. Причем полученные в них данные достаточно противоречивы.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось изучение наличия и степени связи показателей ИЛ-5 с тяжестью клинических проявлений атопического дерматита.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанкетировано и обследовано 77 детей в возрасте от 3 месяцев до 13 лет (медиана возраста $3 \pm 0,4$ года), страдающих атопическим дерматитом. Также в исследование были включены 7 лиц взрослого возраста от 24 до 66 лет

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов и контрольной группы по возрасту и полу

Исследованные группы		Больные с атопическим дерматитом *, **		Контрольная группа условно здоровых лиц	
		абс.	P±m (%)	абс.	P±m (%)
Пол	мужской	48	57,1±5,4	34	50,0±6,1
	женский	36	42,9±5,4	34	50,0±6,1
Возраст	до 1 года	11	13,1±3,7	9	13,2±4,1
	1–3 года	25	29,8±5,0	19	27,9±5,4
	3–7 лет	29	34,5±5,2	24	35,3±5,8
	7–12 лет	9	10,7±3,4	7	10,3±3,7
	12–18 лет	3	3,6±2,0	3	4,4±2,5
	старше 18 лет	7	8,3±3,0	6	8,8±3,4

Примечания: * $p=0,999$ по сравнению с контрольной группой в возрастном аспекте;

** $p=0,479$ по сравнению с контрольной группой по половому составу.

(медиана возраста $39 \pm 7,4$ лет) с установленным диагнозом атопического дерматита. Диагноз АД был выставлен на основании критериев Ханифина-Райка (1980) [26]. Кроме того, все обследованные лица или их родители отмечали причинно-следственную связь обострения заболевания с различными погрешностями в диете. Контрольную группу составили 68 условно здоровых лиц, по возрастному и половому составу не отличавшихся от группы больных, страдавших атопическим дерматитом (таблица 1). Отсутствие достоверности различий между ними оценивалось исходя из относительной частоты регистрации каждого признака и ее стандартной ошибки ($P \pm m$) [27].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анкетирование включало вопросы о длительности заболевания, наличии сопутствующей аллергической патологии. Также на основании анкетирования проведен подсчет индекса тяжести атопического дерматита SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) [28, 29]. Тяжесть клинических проявлений АД оценивалась следующим образом. Значения индекса SCORAD менее 20 баллов расценивались как показатели легкой степени тяжести АД. Значения от 20 до 40 баллов соответствовали средней степени тяжести его течения, а значения SCORAD свыше 40 баллов соответствовали тяжелому атопическому дерматиту.

У всех обследованных лиц проводилось определение уровней общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE) и ИЛ-5 в сыворотке крови. Лабораторное тестирование выполнялось с помощью иммуноферментных тест-систем, разработанных сотрудниками кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОУ ВПО ДОННМУ имени М. Горького (г. Донецк) [30, 31]. Чувствительность наборов для определения концентрации интерлейкина-5 составила 2 пг/мл.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы «MedStat» (г. Донецк). Выполнена оценка характера распределений показателей на нормальность с использованием критерия W Шапиро-Уилка. Учитывая отличие полученных рядов данных от нормального распределения, в расчетах были использованы методы непараметрической статистики.

С помощью программы «MedStat» (г. Донецк) были рассчитаны показатели медианы, ошибки медианы ($Me \pm m$), 25% и 75% квартилей (25%; 75%), 95% доверительного интервала медианы и других показателей. Проведены множественные сравнения продолжительности течения заболевания среди пациентов с различной степенью тяжести атопического дерматита с использованием рангового однофакторного анализа Крускала-Уолисса. С использованием критерия χ^2 проведен анализ частоты встречаемости различной сопутствующей патологии в зависимости от степени тяжести АД. Проведены сравнения значений ИЛ-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита с использованием W-критерия Вилкоксона. В качестве групп сравнения были выбраны лица, имеющие показатели SCORAD менее 40 баллов (легкое и среднетяжелое течение АД) и пациенты, имеющие показатели SCORAD от 40 баллов и более (тяжелое течение АД). Уровни интерлейкина-5 также определялись у 68 здоровых лиц аналогичного возраста, не имевших в момент обследования или в анамнезе никаких проявлений аллергических заболеваний. Концентрация его в данной группе сравнивалась также с аналогичными показателями больных, страдавших атопическим дерматитом. Данные исследованные группы не отличались по возрасту и полу. Также произведен расчет показателя ранговой корреляции Кендалла (Тета) ИЛ-5 с индексом SCORAD и длительностью течения заболевания. Статистически значимыми принимались значения на уровне $p < 0,05$.

Сведения об авторах:

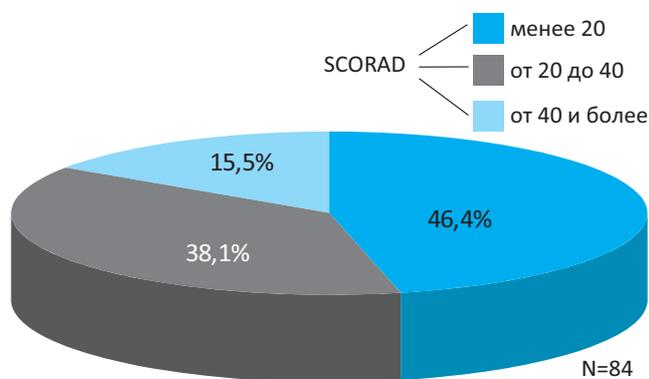
Прилуцкий Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецкая Народная Республика, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: aspr@mail.ru.

Ткаченко Ксения Евгеньевна – ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецкая Народная Республика, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана значений показателей SCORAD в исследованной выборке из 84 человек составила $22,8 \pm 2,0$ (13,3; 31,4) баллов. При этом на момент обследования 39 пациентов имели индекс SCORAD менее 20 баллов и соответственно легкую степень тяжести атопического дерматита (рисунок 1). Индекс SCORAD от 20 до 40 баллов

Рисунок 1. Степень тяжести (индекс SCORAD) течения атопического дерматита у обследованных пациентов (N – количество обследованных больных)



(средняя степень тяжести АД) был зарегистрирован у 32 человек. Тяжелое течение атопического дерматита (индекс SCORAD более 40 баллов) имели 13 обследованных больных. Показатели индекса SCORAD в подгруппах с различной степенью тяжести АД приведены в таблице 2.

Проведенное анкетирование показало наличие разнообразной сопутствующей аллергической патологии у обследованных больных с атопическим дерматитом, а также значительные индивидуальные колебания длительности заболевания. Вместе с тем проведенный статистический анализ частоты встречаемости различных коморбидных состояний и продолжительности заболевания АД не выявил достоверных различий в данных показателях в зависимости от степени тяжести атопического дерматита (таблица 3).

Медиана значений общего IgE среди всех обследованных пациентов составила $321,8 \pm 36,0$ (184,0; 463,3) нг/мл. Уровень данного показателя был существенно выше ($p < 0,001$) у обследо-

ванных больных атопическим дерматитом по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($45,5 \pm 3,7$ нг/мл, при межквартильном диапазоне 24,2–69,6 нг/мл). Медиана значений интерлейкина-5 в исследованной выборке составила $14,2 \pm 1,2$ пг/мл с межквартильным диапазоном 11,5; 18,5 пг/мл. Уровень вышеуказанного цитокина также был существенно выше ($p < 0,001$) у обследованных больных атопическим дерматитом по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($3,4 \pm 0,3$ пг/мл при межквартильном диапазоне 2,0–5,2 пг/мл).

Нами проведен сравнительный анализ различий центральных тенденций показателей ИЛ-5 в зависимости от степени тяжести атопического дерматита. Сравнения центральных тенденций двух независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона показали наличие статистически значимых различий ($p = 0,014$) уровней данного показателя в зависимости от тяжести клинических проявлений АД (таблица 4).

Проведенное нами далее статистическое изучение вариационных рядов интерлейкина-5 и показателей SCORAD показало наличие слабой положительной корреляционной зависимости между уровнями ИЛ-5 и тяжестью клинических проявлений атопического дерматита. Показатель ранговой корреляции Кендалла между индексом SCORAD и показателями интерлейкина-5 составил 0,167. Уровень статистической значимости данной корреляционной связи составил $p = 0,02$. Проведенный корреляционный анализ выявил также наличие слабой прямой связи между концентрациями интерлейкина-5 и длительностью заболевания АД ($\text{Tau} = 0,169$ при $p = 0,03$). Следует однако отметить, что данная корреляционная зависимость была зафиксирована только среди лиц детского возраста (77 пациентов).

Необходимо указать, что несмотря на доказанную роль ряда цитокинов в патогенезе аллергических реакций, в мировой литературе имеются данные весьма немногочисленных исследований, посвященных непосредственно изучению связей интерлейкинов с тяжестью клинической симптоматики атопического дерматита [15, 18–25]. При анализе литературных источников нам удалось обнаружить только две работы, посвященные определению корреляционных

Таблица 2. Индексы SCORAD у лиц, страдающих atopическим дерматитом (АД) различной степени тяжести

Степень тяжести АД	N	SCORAD (баллы):							
		Медиана	Q 25%	Q 75%	Min	Max	Ошибка медианы	Лев. 95% ДИ	Прав. 95% ДИ
Легкая	39	13	8	15,3	0	19,4	1,0	11,3	14,7
Среднетяжелая	32	28,2	24,9	31,4	20,7	39,9	1,2	26,1	30,9
Тяжелая	13	48,3	41,3	58	40,1	65,5	3,5	41	65,5
У всех пациентов	84	22,8	13,3	31,4	0	65,5	2,1	17,9	26,4

Примечание: N – количество обследованных больных; Q – квантиль.

Таблица 3. Длительность течения заболевания и сопутствующая аллергическая патология у лиц, страдающих atopическим дерматитом (АД) различной степени тяжести

Степень тяжести АД	N	SCORAD (баллы)	Длительность заболевания (лет)*	Сопутствующая патология (N)**					
				БА	АР	БА+АР	Кр	Кр+АР	ОАС
Легкая	39	13,0 (8,0; 15,3)	2,0 (1,0; 4,5)	3	4	8	–	–	1
Среднетяжелая	32	28,2 (24,9; 31,4)	1,35 (0,6; 4,0)	1	6	6	1	1	–
Тяжелая	13	48,3 (41,3; 58,0)	3,0 (1,0; 5,0)	–	4	1	–	–	–
У всех пациентов	84	22,8 (13,3; 31,4)	2,0 (1,0; 4,3)	4	13	15	1	1	1

Примечания: N – количество обследованных больных, БА – бронхиальная астма, АР – аллергический ринит, Кр – острая крапивница, ОАС – оральная аллергическая реакция, * $p=0,595$, в зависимости от степени тяжести АД, ** $p=0,849$, в зависимости от степени тяжести АД.

Таблица 4. Уровни интерлейкина-5 в зависимости от индекса тяжести atopического дерматита SCORAD

SCORAD	N	Интерлейкин-5 (пг/мл)							
		Медиана	Q 25%	Q 75%	Min	Max	Ошибка медианы	Лев. 95% ДИ	Прав. 95% ДИ
<40	71	13,9	10,5	17,9	3,6	62,1	1,3	12,7	15,4
≥40	13	18,2*	14,3	26,8	11,1	33,9	2,7	13,8	31,4

Примечание: N – количество обследованных больных; Q – квантиль.

* $p=0,014$, по сравнению с показателями лиц с индексом SCORAD<40.

связей сывороточных уровней интерлейкина-5 с тяжестью клинических проявлений АД. При этом авторами и первой, и второй работы не было получено каких-либо корреляционных зависимостей между вышеуказанными показателями [15, 18]. Вместе с тем в одном из данных исследований S. Kondo и соавторы (2001) определили, что уровни ИЛ-5 у каждого конкретного пациента менялись в соответствии с изменениями тяжести клинических симптомов атопического дерматита. Несмотря на отсутствие корреляционной зависимости между уровнями ИЛ-5 и тяжестью АД, авторы отметили значительное снижение данного цитокина на фоне разрешения кожных проявлений атопического дерматита [15]. Возможно, отсутствие статистически значимой корреляционной связи в данном случае было обусловлено относительно малым объемом исследованной выборки (25 пациентов). С другой стороны, в более позднем исследовании A. Gurkan и соавт. (2016) на примере 81 пациента детского возраста, статистически значимой корреляционной зависимости между объективным индексом SCORAD и уровнями интерлейкина-5 установлено также не было [18]. Следует отметить, что в одной работе изучить корреляционные связи между уровнями ИЛ-5 в сыворотке крови и тяжестью АД не удалось из-за низкой чувствительности использованных иммуноферментных тест-систем, которые не позволили определить концентрацию данного цитокина у подавляющего большинства обследованных пациентов (67,5%). На примере 13 пациентов с установленными уровнями интерлейкина-5, авторы корреляционный анализ не проводили [19].

Вместе с тем полученные нами данные о наличии корреляционной связи интерлейкина-5 в сыворотке крови с индексом тяжести атопического дерматита SCORAD согласуются с результатами большинства исследований, которые выявили ассоциации вышеуказанных показателей на основании изучения экспрессии mRNA ИЛ-5 как в участках пораженной кожи, так и в мононуклеарах периферической крови у больных АД [20–24]. Так, M. Suarez-Farinas и соавт. (2013), на примере 42 больных экзогенным атопическим дерматитом продемонстрировали наличие положительных корреляционных свя-

зей экспрессии mRNA интерлейкина-5 в пораженных участках кожи больных АД с тяжестью заболевания (индексом SCORAD) [20]. В работе J. Wo-gaczewicz и соавт. (2016) уровень экспрессии mRNA ИЛ-5 в пораженных участках кожи больных атопическим дерматитом также коррелировал с индексом тяжести атопического дерматита [21]. Коэффициент ранговой корреляции Кендалла составил 0,46 при $p < 0,05$. Важно отметить, что полученный авторами коэффициент корреляции был намного выше полученного нами ($\text{Tau} = 0,167$), что, вероятно, связано с различиями используемых методик, поскольку уровень ИЛ-5 определялся вышеуказанными авторами непосредственно в очагах АД. Следует отметить отдельно, что данная корреляционная связь определялась авторами только до лечения дерматита. После проведенной фототерапии корреляций ИЛ-5 и индекса SCORAD установлено не было [21]. Кроме того, в ряде работ, посвященных изучению Т-хелперов 2-го типа у пациентов с атопическим дерматитом, продемонстрированы положительные корреляционные связи стимулированной различными аллергенами экспрессии mRNA интерлейкина-5 мононуклеарами периферической крови и тяжести клинических проявлений дерматита SCORAD [22–24, 32]. Так, mRNA ИЛ-5 в клетках периферической крови больных АД, стимулированных овальбумином и пылью японского кедр, достоверно коррелировала со степенью тяжести кожных поражений [9, 10]. Отдельного внимания заслуживает работа, в которой уровни интерлейкина-5 определяли в интерстициальной жидкости в коже больных атопическим дерматитом. Интерстициальную жидкость получали с использованием минимально инвазивной методики создания микропор в коже с помощью лазера, с последующей ее аспирацией. При этом были установлены статистически значимые различия уровней ИЛ-5 в поврежденных и неповрежденных участках кожи больных АД и/или в коже здоровых доноров [25]. Также следует отметить немаловажный факт, свидетельствующий о том, что результатом подавляющего большинства исследований является существенное снижение уровней ИЛ-5 в сыворотке крови или экспрессии mRNA ИЛ-5 клетками кожи одновременно со снижением индекса SCORAD на

фоне различных методов лечения атопического дерматита [33–37].

В последнее время накапливается все больше данных о влиянии ИЛ-5 на тяжесть течения и других аллергических заболеваний [1, 38, 39]. Получены неоспоримые доказательства эффекта применения моноклональных антител против данного цитокина, его рецептора и других специфических биологических препаратов при тяжелой бронхиальной астме [1, 39–42]. Это позволило рекомендовать данный вид терапии в таких случаях для лечения больных с данной патологией [39]. Накапливаются положительные результаты и по эффективности лечения препаратами такого класса у пациентов, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита [1, 43]. Похоже, что терапия данными лекарственными средствами, включающими как моноклональные антитела к интерлейкину-5, так и рецепторные антагонисты ИЛ-5, особенно важна при тяжелом течении аллергических заболеваний. Следует отметить полученный нами немаловажный факт корреляции ИЛ-5 с длительностью течения атопического дерматита в детском возрасте. Причем чем меньше был интервал анализируемого возраста, тем более сильной становилась корреляционная зависимость. Наши данные в принципе согласуются с результатами Q. Hamid и соавт. (1994), показавшими [16], что хронические поражения кожи при атопическом дерматите связаны преимущественно с экспрессией интерлейкина-5 в очагах поражения. Вместе с тем в исследованиях S. Kondo и соавт. (2001) связи уровня ИЛ-5 с длительностью течения АД обнаружено не было [15]. Возможно, это было обусловлено возрастными особенностями исследованных лиц, возраст которых колебался от 8 до 34 лет и в среднем составил 21,6 года. Мы также не смогли выявить достоверных корреляционных связей между концентрациями ИЛ-5 и длительностью течения атопического дерматита при включении в анализируемую группу взрослых пациентов.

В плане разрабатываемой и используемой нами индивидуальной диетотерапии у больных пищевой аллергией следует отметить немаловажный факт, свидетельствующий о том, что, согласно имеющимся данным, снижение аллергенной нагрузки обуславливает также уменьшение выработки интерлейкина-5 [44].

Таким образом, иммунологические расстройства, в том числе обусловленные нарушениями регуляции Т-хелперов 1-го и 2-го типов, в качестве основы иммунопатогенеза атопического дерматита в настоящее время не вызывают сомнения. Интерлейкин-5 играет ключевую роль в развитии хронического эозинофильного воспаления и является одним из основных цитокинов Т-хелперов 2-го типа, принимающих участие в иммунных воспалительных реакциях в коже больных АД [3, 4]. Влияние отдельных цитокинов на тяжесть течения атопического дерматита изучено недостаточно хорошо. Результаты наших исследований подтверждают влияние ИЛ-5 на тяжесть клинических проявлений атопического дерматита и демонстрируют связь уровня его в сыворотке крови со степенью тяжести течения данного заболевания. Следует также подчеркнуть существенность данной связи при отсутствии зависимости тяжести течения АД от наличия других сопутствующих аллергических болезней, длительности течения атопического дерматита при анализе в общей группе обследованных лиц.

ВЫВОДЫ

1. Установлена прямая корреляционная зависимость между индексами тяжести атопического дерматита SCORAD и показателями ИЛ-5 ($\text{Tau}=0,167$ при $p=0,02$).
2. Установлена прямая корреляционная зависимость между показателями ИЛ-5 и продолжительностью заболевания атопическим дерматитом ($\text{Tau}=0,169$ при $p=0,03$) среди лиц детского возраста.
3. Концентрация ИЛ-5 в сыворотке крови достоверно выше ($p=0,014$) у больных, имеющих тяжелое течение атопического дерматита при сравнении с показателями данного цитокина у пациентов, имеющих легкое и среднетяжелое течение заболевания.
4. Полученные данные целесообразно использовать при разработке комплекса лечебно-диагностических мероприятий и при проведении научных исследований у больных атопическим дерматитом, в том числе и при применении моноклональных антител против интерлейкина-5 и других специфических лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease / N.A. Gandhi, B.L. Bennett, N.M. Graham et al. // *Nat Rev Drug Discov*. 2016. Vol. 15, № 1. P. 35–50.
2. Lloyd C.M., Hessel E.M. Functions of T cells in asthma: more than just T(H)2 cells // *Nat. Rev. Immunol*. 2010. Vol. 10, № 12. P. 838–848
3. David Boothe W., Tarbox J.A., Tarbox M.B. Atopic Dermatitis: Pathophysiology // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017. Vol. 1027. P. 21–37.
4. Sullivan M., Silverberg N.B. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis // *Clin Dermatol*. 2017. Vol. 35, № 4. P. 349–353.
5. Takatsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases // *Proc Jpn Acad Ser B. Phys. Biol. Sci*. 2011. Vol. 87, № 8. P. 463–485.
6. Allergic diseases: From bench to clinic – Contribution of the discovery of interleukin-5 / T. Yanagibashi, M. Satoh, Y. Nagai et al. // *Cytokine*. 2017. Vol. 98. P. 59–70.
7. IL-4 and IL-5 map to human chromosome 5 in a region encoding growth factors and receptors and are deleted in myeloid leukemia with a del(5q) / M.M. Le Beau, E.R.S. Lemons, R. Espinosa et al. // *Blood*. 1988. Vol. 73. P. 647–650.
8. Takatsu K., Tominaga A., Harada N. T-cell-replacing factor (TRF)/interleukin 5 (IL-5): molecular and functional properties // *Immunol. Rev*. 1988. Vol. 102. P. 107–135
9. Plaut M., Pierce J.H., Watson C.J. Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of Fc epsilon RI or to calcium ionophores // *Nature*. 1989. Vol. 339, № 6219. P. 64–67.
10. Klose C.S., Artis D. Innate cells as regulators of immunity, inflammation and tissue homeostasis // *Nat. Immunol*. 2016. Vol. 17, № 7. P. 765–774
11. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis / J.C. Nussbaum, S.J. van Dyken, J. von Moltke et al. // *Nature*. 2013. Vol. 502, № 7470. P. 245–248.
12. IL-3, IL-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor α -subunit, and common β -subunit expression by peripheral leukocytes and blood dendritic cells / T. Yamada et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1998. Vol. 101. P. 677–682.
13. Kouro T., Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy // *Int. Immunol*. 2009. Vol. 21. P. 1303–1309.
14. Interleukin 5 is protective during sepsis in an eosinophil-independent manner / S. Linch, E. Danielson, A. Kelly et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2012. Vol. 186. P. 246–254.
15. Kondo S., Yazawa H., Jimbow K. Reduction of serum interleukin-5 levels reflect clinical improvement in patients with atopic dermatitis // *J. Dermatol*. 2001. Vol. 28, № 5. P. 237–243.
16. Hamid Q., Boguniewicz M., Leung D.Y. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis // *J. Clin Invest*. 1994. Vol. 94. P. 870–875.
17. Cutaneous late phase reaction in adult atopic dermatitis patients with high serum IgE antibody to *Dermatophagoides farinae*: correlation with IL-5 production by allergen-stimulated peripheral blood mononuclear cells / M. Okada, T., Terui M. Honda et al. // *J. Dermatol Sci*. 2002. Vol. 29, № 2. P.73–84.
18. Serum Cytokine Profiles in Infants with Atopic Dermatitis / A. Gorkan, A.A. Yöcel, C. Şunmez et al. // *Acta Dermatovenerol. Croat*. 2016. Vol. 24, № 4. P. 268–273.
19. Characteristics of extrinsic vs. intrinsic atopic dermatitis in infancy: correlations with laboratory variables / J.H. Park, Y.L. Choi, J.H. Namkung et al. // *Br. J. Dermatol*. 2006. Vol. 155. P. 778–783.
20. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis / M. Suárez-Faricas, N. Dhingra, J. Gittler et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2013. Vol. 132, № 2. P. 361–370.
21. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis / J. Bogaczewicz, K. Malinowska, A. Sysa-Jedrzejowska et al. // *Int. J. Dermatol*. 2016. Vol. 55, № 8. P. 856–863.
22. Kawaguchi H., Akiyama K. *Malassezia* and atopic dermatitis // *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi*. 2003. Vol. 44, № 2. P. 65–69.
23. Kimura M., Obi M., Saito M. Japanese cedar-pollen-specific IL-5 production in infants with atopic dermatitis // *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2004. Vol. 135, № 4. P. 343–347.

24. Kimura M., Obi M. Ovalbumin-induced IL-4, IL-5 and IFN-gamma production in infants with atopic dermatitis // *Int. Arch. Alergy Immunol.* 2005. Vol. 137, № 2. P. 134–140.
25. Cytokine profiles in interstitial fluid from chronic atopic dermatitis skin / K. Szegedi, R. Lutter, P.C. Res et al. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 29, № 11. P. 2136–2144.
26. Diagnosis and Management of Atopic Dermatitis: A Review / K. Maliyar, C. Sibbald, E. Pope et al. // *Adv. Skin. Wound Care.* 2018. Vol. 31, № 12. P. 538–550.
27. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
28. Stalder J.F., Taieb A. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology.* 1993. Vol. 186. P. 23–31.
29. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis / R. Chopra, P. Vakharia, R. Sacotte et al. // *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol. 177, № 5. P. 1316–1321.
30. Прилуцкий А.С., Кузнецова Л.В., Лесниченко Д.А. и др. Опыт разработки ИФА тест-систем для определения специфического IgE к различным аллергенам // *Научно-практический журнал «Лабораторная диагностика».* 2013. № 2 (64). С. 32–35.
31. Оценка аналитической чувствительности, вариабельности и сравнительный анализ ИФА тест-систем для определения специфического IgE / А.С. Прилуцкий, Д.А. Лесниченко, Л.В. Кузнецова и др. // *Имунологія та алергологія: наука і практика.* 2014. №1. С. 70–74.
32. Elevated IL-5 and IL-13 responses to egg proteins predate the introduction of egg in solid foods in infants with eczema / J.R. Metcalfe, N. D'Vaz, M. Makrides et al. // *Clin. Exp. Alergy.* 2016. Vol. 46, № 2. P. 308–316.
33. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis / H.J. Byun, H.I. Lee, B. Kim et al. // *Int. J. Dermatol.* 2011. Vol. 50, № 1. P. 94–101.
34. A pilot study evaluating the clinical and immunomodulatory effects of an orally administered extract of *Dendrobium huoshanense* in children with moderate to severe recalcitrant atopic dermatitis / K.G. Wu, T.H. Li, C.J. Chen et al. // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2011. Vol. 24, № 2. P. 367–375.
35. Effect of probiotics on the treatment of children with atopic dermatitis / Y. Yeşilova, Ç. Zalka, N. Akdeniz et al. // *Ann. Dermatol.* 2012. Vol. 24, № 2. P. 189–193.
36. Combination of glucosamine improved therapeutic effect of low-dose cyclosporin A in patients with atopic dermatitis: a pilot study / H.B. Kwon, B.J. Ahn, Y. Choi et al. // *J. Dermatol.* 2013. Vol. 40, № 3. P. 207–210.
37. *Solanum tuberosum* L. cv Jayoung Epidermis Extract Inhibits Mite Antigen-Induced Atopic Dermatitis in NC/Nga Mice by Regulating the Th1/Th2 Balance and Expression of Filaggrin / G. Yang, S.Y. Cheon, K.S. Chung et al. // *J. Med. Food.* 2015. Vol. 18, № 9. P. 1013–1021.
38. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases // *Discov Med.* 2012. Vol. 13, № 71. P. 305–312.
39. Profile of anti-IL-5 mAb mepolizumab in the treatment of severe refractory asthma and hyper-eosinophilic diseases / F. Menzella, M. Lusuardi, C. Galeone et al. // *J. Asthma Alergy.* 2015. Vol. 8. P. 105–114.
40. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma / P. Halidar, C.E. Brightling, B. Hargadon et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 973–984.
41. Mepolizumab for prednisone dependent asthma with sputum eosinophilia / P. Nair, M.M. Pizzichini, M. Kjarsgaard et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 985–993.
42. Walsh G.M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma // *Biologics.* 2013. Vol. 7. P. 7–11.
43. Simon D., Simon H.U. New drug targets in atopic dermatitis // *Chem. Immunol. Alergy.* 2012. Vol. 96. P. 126–131.
44. Matsumoto T., Goto Y., Miike T. Markedly high eosinophilia and an elevated serum IL-5 level in an infant with cow milk allergy // *Ann. Alergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 82, № 3. P. 253–256. ■

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ ГРУПП ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА, АСПЕКТЫ ИХ ИММУННОГО СТАТУСА И ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Кожин, В.А. Попова, О.З. Пузикова, Э.В. Чурюкина, Е.А. Голошубова

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

В работе приводятся результаты исследования содержания ряда химических элементов, гормональных и иммунологических показателей функционального состояния детей из групп экологического риска. Показаны значительные снижения ряда иммунологических и биохимических показателей у детей, имеющих более высокий уровень свинца и сниженное содержание эссенциальных химических элементов в утренней моче. Дети со сниженными концентрациями кортизола и иммуноглобулинов отличались повышенной частотой заболеваемости респираторной системы, что указывало на сниженную неспецифическую резистентность. Установлена перспективность применения комплекса оздоровительных фармакологических и физиотерапевтических методов с целью повышения неспецифической резистентности у детей со сниженным адаптационным ресурсом. Эффективность восстановительной терапии была наилучшей у детей 1-й группы (детей, семьи которых проживали в техногенно загрязненном районе города), что, очевидно, связано с этиологическими особенностями возникновения дисфункций их адаптационных механизмов.

Ключевые слова: экологический риск, микроэлементы, иммунный статус, иммуноглобулины, неспецифическая резистентность, восстановительная терапия.

Features of the functional state of children at environmental risk, aspects of their immune status and the possibility of rehabilitation therapy

A.A. Kozhin, V.A. Popova, O.Z. Puzikova, E.V. Churyukina, E.A. Goloshubova

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

The paper presents the results of a study of the content of a number of chemical elements, hormonal and immunological indicators of the functional state of children from environmental risk groups. Significant reductions in some immunological and biochemical parameters in children with higher levels of lead and reduced content of essential chemical elements in the morning urine were shown. Children with reduced concentrations of cortisol and immunoglobulins were characterized by an increased incidence of the respiratory system, which indicated a reduced nonspecific resistance. The prospects of application of complex medical pharmacotherapy and physiotherapy to increase nonspecific resistance in children with reduced adaptive resource are shown. The effectiveness of rehabilitation therapy was the best in children of group 1 (children whose families lived in the technogenic polluted area of the city), which is obviously due to the etiological features of dysfunction of their adaptive mechanisms.

Keywords: environmental risk, trace elements, immune status, immunoglobulins, nonspecific resistance, rehabilitation therapy.

Здоровье человека в континууме его жизни является одним из ведущих факторов, определяющих уровень благосостояния граждан, семьи, общества, а также конкурентоспособность, обороноспособность страны в перспективе ее поступательного развития и выживания в глобальном историческом аспекте [1]. Поэтому

сохранение и увеличение потенциала здоровья человека и всего населения страны является приоритетной задачей государства, системы здравоохранения и всех других сфер и секторов общества в целом. В медицине и здравоохранении предложено и обсуждается большое число определений «здоровье». В литературе рассмат-

ривается большое число определений «состояние здоровья», «качество здоровья» [1]. При формулировании определения «качество здоровья» учитывается содержание официальных определений состояния здоровья. Наиболее полным и универсальным определением здоровья в настоящее время следует признать вариант, принятый Европейским региональным бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕРБ ВОЗ), где здоровье (health) рассматривается как состояние полного физического, психического (mental) и социального благополучия, а не только отсутствие болезни (disease) или немощи, недостаточности (infirmity) [2]. Разнопрофильные исследования последних лет [1–6] показали снижение «качества здоровья» молодого поколения. Экологическое неблагополучие, ксеногенное (т.е. обусловленное внешними физическими и химическими факторами) загрязнение окружающей среды индуцирует ослабление неспецифической резистентности (НР) многих членов популяции [7–10]. Не случайно на рубеже столетий академик Ю.Е. Вельтищев (1998) основал новое направление – «экологическая педиатрия» и описал синдром экологической дезадаптации (СЭД) у детей раннего возраста [3]. Этот процесс отличается большим латентным периодом, полиморфностью проявлений, что затрудняет его этиологическую диагностику.

В связи с этим особое значение приобретают методы ранней диагностики СЭД для выработки тактики его профилактики и лечения с учетом этиологической составляющей. Их внедрение необходимо в экологически неблагоприятных регионах, где пролонгированный выброс ксенобиотиков (чужеродных химических веществ, прямо или косвенно порожденных деятель-

ностью человека) приводит к их депонированию в организме и перестройкам метаболических процессов, появлению биологически активных гормоноподобных соединений [3, 4, 6, 9]. Этот патогенный процесс может способствовать сенсibilизации организма внешними аэроаллергенами, утяжелению течения аллергических заболеваний [1, 4, 8, 11].

Как показали наши исследования [5, 9, 10, 12], а также данные литературы [1–3, 6, 11, 13], этиологическим компонентом разнообразных нейроэндокринных нарушений онтогенеза у детей часто являются микроэлементозы (МТОЗы), то есть различные патологические процессы в организме, вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом некоторых микроэлементов. Эти процессы, особенно техногенного характера (являющиеся следствием применения различных технологий производства), возникают чаще всего у детей раннего возраста. Поэтому обоснованным является их ранняя диагностика для раскрытия генеза психофизиологических нарушений развития детей. Актуально изучение параметров концентрации эссенциальных (незаменимых) и токсичных химических элементов (ХЭ), находящихся в антагонистических отношениях, в биосубстратах и последующий анализ их корреляций с иммунологическими и биологическими показателями функционального состояния организма.

Проблема МТОЗов является междисциплинарным биомедицинским направлением, чаще всего их возникновение обусловлено дисбалансом ХЭ-антагонистов [6]. При физиологических концентрациях ХЭ, характерных для определенных геохимических районов, эффекты их воздействия на процессы метаболизма эволюционно сбалансированы и организм к ним адаптирован

Сведения об авторах:

Кожин Александр Алексеевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, член-корр. Российской экологической академии; г. Ростов-на-Дону, e-mail: kozhin.1945@mail.ru.

Попова Виктория Александровна – д.м.н., главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, e-mail: vai49@mail.ru.

Пузикова Олеся Зиновьевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, e-mail: oleruzikova@yandex.ru.

Чурюкина Элла Витальевна – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний НИИАиП, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», 344068, г. Ростов-на-Дону, e-mail: eschuryukina@mail.ru.

Голошубова Елена Александровна – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, e-mail: goloshubovaya@list.ru.

[5, 6]. При изменившихся техногенных условиях или вследствие миграции населения указанное равновесие нарушается, что сопровождается различными клинико-морфологическими изменениями, активацией свободно-радикальных процессов, характерных для стрессовых реакций [6, 13].

Учитывая изложенное, актуальным является исследование функционального состояния организма с учетом экологических особенностей среды проживания, этиологии развивающихся у детей патофизиологических процессов, а также разработка технологий преодоления этих нарушений. В этом аспекте перспективными считаются [6, 11, 13] микронутриенты (незаменимые компоненты питания человека, необходимые для протекания многочисленных биохимических реакций в организме: витамины, макро- и микроэлементы) и немедикаментозные приемы коррекции. Результаты исследований в этом направлении позволят более целенаправленно проводить восстановительную терапию.

Целью работы стало исследование содержания ряда химических элементов, гормональных, иммунологических показателей функционального состояния организма детей дошкольного возраста из группы экологического риска, разработка рекомендаций при нарушении вышеуказанных показателей, а также сравнение их с параметрами детей, проживающих в экологически благоприятном регионе, однако имеющих анамнестические осложнения во время гестации у их матерей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели были проведены медосмотры в детских садах г. Новочеркаска Ростовской области, относящегося продолжительное время к городам экологического бедствия. Объектом исследования были дети 5–6 лет (200 человек): 96 (48%) девочек и 104 (52,0%) мальчика. Из них, по данным осмотра, у 110 человек (55,0%) анамнестически отмечалась повышенная частота заболеваемости верхних дыхательных путей в течение последних 3–4 лет (более 6 раз в год). На момент осмотра жалобы дети не предъявляли. Информированное согласие родителей на обследование было получено.

При проведении углубленного исследования из отобранного контингента, отличающегося

повышенной заболеваемостью, было сформировано несколько однородных по половому признаку (соотношение) групп:

1-я группа – дети, семьи которых, на момент исследования и в течение не менее 2 лет до него, проживали в техногенно загрязненном (по данным Роспотребнадзора) районе города, поблизости от крупного предприятия машиностроительной промышленности (58 человек). Его производственная и окружающая среда отличалась множеством видов ксенобиотиков (сероводород, окись азота, нефтепродукты, соединения тяжелых металлов и др.). Их концентрация превышала предельно допустимую концентрацию (ПДК), особенно в зимнее время.

2-я группа – дети, родители которых работали на этом промышленном предприятии на момент исследования, до и во время беременности – то есть контактировали длительное время с негативными профессиональными факторами (32 человека).

3-я группа – дети, семьи которых проживали в «чистом» районе, их родители не были связаны с вредными профессиональными факторами на производстве. Однако в анамнезе этих детей (20 человек) было указано, что у матерей во время гестации имели место осложнения в виде железодефицитной анемии (ЖДА), гестозов, пиелонефрита. Роды прошли без осложнений в срок.

4-я группа – дети того же возраста, относящиеся к 1-й группе здоровья, т.е. контингент сравнения (контрольная группа). Они жили в чистом районе, в анамнезе не было указаний на перинатальные осложнения (10 человек), у их матерей в динамике беременности осложнений не было.

Дети всех обследуемых групп были доношенными, оценка при рождении по шкале Апгар 7–8 баллов, первые месяцы жизни находились на естественном вскармливании. Прикорм начинали осуществлять у всех по одинаковой схеме.

Обследование включало следующие исследования:

- анализ данных анамнеза, изучение антропометрических показателей с вычислением индекса массы тела (индекса Z-Score (SDS ИМТ));
- гормональные исследования: определение в плазме крови концентрации кортизола, тироксина, тестостерона методом ИФА;

- определение в плазме крови концентрации малонового диальдегида (МДА), каталазы, глюкозы, общего холестерина;
- общий анализ крови;
- определение уровней сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и общего IgE;
- анализ содержания химических элементов в утренней моче атомно-абсорбционным методом.

Для восстановительной терапии использовали методы фармакологической и физиотерапевтической реабилитации: витаминно-минеральные комплексы «Витрум», «Селцинк Плюс» и галотерапию (в санаторных условиях). Последняя представляет собой методику немедикаментозного лечения и профилактики болезней дыхательной системы, основанную на целебном действии солевого аэрозоля. В основе метода лежит благотворное влияние мельчайших частиц соли, которые находятся в соляной комнате (галокамере) в виде сухого аэрозоля необходимой терапевтической концентрации, что обеспечивает противовоспалительное действие и модификацию муколитических свойств мокроты [14]. Галотерапия проводилась по групповой методике в галокамере с применением галогенератора «АСА-01.3». Концентрация аэрозолей хлорида натрия достигала $8-10 \text{ мг/м}^3$, что рекомендуется при неспецифических воспалительных заболеваниях легких [14]. Курс лечения 20 процедур, экспозиция сеанса 1 час. Обследования проводили до и после курса терапии. Все дети во время осмотров были здоровы.

Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Стьюдента. Был использован лицензионный пакет программ «Статистика 6», статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По анамнестическим данным была изучена структура общей заболеваемости детей за последние 2 года. Установлено, что частые простудные заболевания (более 6 раз в год) доминировали во всех основных группах (1-й, 2-й и 3-й). Второе место занимали: у детей 1-й и 2-й групп – ЛОР-патология (хронические гайморит, риносинусит, тонзиллит) и аллергические заболевания верх-

них и нижних дыхательных путей (аллергический ринит сезонный и круглогодичный, бронхиальная астма интермиттирующего течения), у 3-й группы – болезни органов пищеварения. На 3-м месте у детей 1-й и 2-й групп были аллергодерматозы (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница, аллергический контактный дерматит), а у детей 3-й группы – патология мочевыделительной системы (пиелонефрит). В группе сравнения на 1-м месте в структуре заболеваемости были ОРВИ с частотой 3–5 раз в год, на 2-м – болезни ЛОР-органов (тонзиллиты), на 3-м – патология опорно-двигательного аппарата (артриты).

При изучении антропометрических данных выявлены определенные различия между группами по показателю индекса массы тела (ИМТ). Следует обратить внимание на то, что в педиатрической практике в качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений индекса массы тела – Z-Score-индекса (SDS ИМТ: SDS – standard deviation score) [15]. В них учитывается не только рост и вес, но также пол и возраст ребенка. Это связано с тем, что значение ИМТ у детей меняется с развитием ребенка: от высокого в первый год жизни, сниженного в период раннего детства (2–5 лет) и постепенно увеличивающегося в период полового развития, что в целом отражает динамику жировой ткани. Согласно федеральным клиническим рекомендациям (Российская классификация, 2015), с учетом рекомендаций ВОЗ (2006), ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более $+2,0$ SDS ИМТ, а избыточную массу тела от $+1,0$ до $+2,0$ SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах $1,0$ SDS ИМТ [15]. В 1-й и 2-й группах ИМТ отличался низкими значениями, что указывало на дефицит массы тела ($17-19 \text{ кг/м}^2$ или $-1,0$ SDS ИМТ). Рост при этом был в пределах возрастных разбросов ($116-120 \text{ см}$). У детей 3-й группы и группы сравнения ИМТ был в пределах нормы ($1,0$ SDS ИМТ). У 10% детей группы сравнения показатели ИМТ указывали на 1-ю степень ожирения ($26-30 \text{ кг/м}^2$ или $+2,0$ SDS ИМТ).

Для повышения информативности морфометрических данных о функциональном состоянии

детей и их адаптационных возможностях были проведены биохимические исследования. При определении в крови показателей липидного обмена оказалось, что более высокие значения уровня общего холестерина были у детей 1-й и 2-й групп, что характерно для хронического стресса [16] (1-я группа – $5,3 \pm 0,2$; 2-я группа – $5,8 \pm 0,3$; 3-я группа – $4,9 \pm 0,1$; группа сравнения – $3,8 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,05$). Это имело подтверждение при определении показателей перекисного окисления липидов: уровень МДА у детей 1-й, 2-й и 3-й групп был повышен (1-я группа – $4,7 \pm 0,3$; 2-я группа – $5,2 \pm 0,4$; 3-я группа – $5,0 \pm 0,4$; группа сравнения – $2,2 \pm 0,1$ нмоль/л, $p < 0,05$). В то же время концентрация каталазы лишь имела тенденцию к снижению: 1-я группа – $362,3 \pm 8,2$; 2-я группа – $345,8 \pm 7,6$; 3-я группа – $350,7 \pm 7,7$; группа сравнения – $381,2 \pm 8,3$ МЕ/мл, $p > 0,05$). Показатель глюкозы у детей всех групп был в пределах референтных значений ($4,0$ – $5,0$ ммоль/л).

В лейкоцитарной формуле было обнаружено снижение показателя лимфоцитов у детей 2-й группы по сравнению с таковыми у детей 1-й и 3-й групп, так и у группы сравнения ($17,5 \pm 1,1\%$, $30,6 \pm 1,7\%$, $33,5 \pm 1,7\%$, $27,7 \pm 1,3\%$, соответственно). Лимфопения может указывать на хроническое стрессорное состояние организма [13, 16].

Для более точной оценки нейроиммуноэндокринного гомеостаза, с учетом анамнестических и морфофизиологических параметров, были проведены исследования ряда гормональных и иммунологических параметров (таблица 1).

Как можно судить по исследуемым показателям гормонального статуса, у детей группы сравнения были более высокие показатели уровня секреции кортизола и тироксина. Можно заметить, что уровень тироксина у детей из 1-й и 2-й групп был наиболее низким, что, вероятно, связано с кумуляцией в тканях щитовидной железы ксенобиотиков (особенно токсичных металлов), характерных для среды региона. Это может быть связано с тем, что депонирование некоторых ХЭ (свинец, хром, мышьяк) приводит к относительному дефициту йода вследствие нарушения секреции йода, принимающих участие в синтезе тиреоидных гормонов [3, 4].

Уровень кортизола был наиболее резко снижен у детей 2-й группы, что, вероятно, связано с

продолжительным действием ксенобиотиков вследствие длительного контакта матерей с профессиональными факторами во время беременности, обусловивших у них явления дезадаптации [5, 15]. Ее признаками была повышенная частота заболеваемости острыми респираторными заболеваниями.

Концентрация в крови тестостерона во всех группах была примерно одинаковой, мало отличающейся от нормативных значений, что свидетельствовало об отсутствии тенденции к задержке полового развития.

Высокая частота ОРВИ у детей (более 6 раз в год наряду с частыми обострениями лабиального герпеса, обострениями хронического тонзиллита) является клиническим маркером синдрома вторичной иммунной недостаточности [17], что нашло отражение в соответствующих лабораторных исследованиях. Так, в частности, оценивая гуморальное звено иммунного статуса детей, было выявлено: в 1–3 группах имела место тенденция к повышению уровня сывороточного IgA, снижению уровней IgM, при этом показатель IgG был на нижней границе нормы. Уровень IgE_{общ} был незначительно повышен по сравнению с контрольными данными (таблица 1). Данная тенденция, наряду с повышением уровней сывороточного IgA, может указывать на степень активности аллергического воспаления дыхательных путей, обусловленную, вероятно, сенсibilизацией организма экзоаллергенами различной природы (ксенобиотиками). Наиболее резкое изменение уровней иммуноглобулинов А, М, G имело место у детей с наиболее сниженной продукцией кортизола (2-я группа) (таблица 1).

Одной из возможных причин вторичной иммунной недостаточности (ВИН) может быть нарушение баланса ХЭ в организме [3, 5, 10]. Для выяснения возможной роли данного фактора в этиологии ВИН и снижении неспецифической резистентности (НР) был проведен анализ содержания в утренней моче ХЭ, принимающих участие в регуляции и становлении нейроиммуноэндокринных интеграций. При изучении уровня ХЭ в моче обследуемых детей было обращено внимание, что у детей 1-й и 2-й групп уровень токсичного ХЭ (свинец) был значительно выше, чем у детей 3-й и 4-й групп (таблица 2). У детей 2-й группы был наиболее низким уровень цинка

Таблица 1. Показатели уровней кортизола (нмоль/л), иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (г/л) и IgE_{общ} (нг/л) в сыворотке детей (n=200) обследуемых групп

Группы обследуемых	Кортизол, нмоль/л	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE _{общ} , нг/л
1-я группа	310,5±7,8*	2,5±0,3	0,7±0,07*	3,6±0,4*	211,5±9,2*
2-я группа	285,1±6,2*	3,0±0,4	0,5±0,02*	3,1±0,2*	235,6±9,8*
3-я группа	385,4±8,3*	2,8±0,3	1,1±0,1	4,5±0,6	191,2±9,1
4-я группа (сравнения)	497,3±9,1	2,0±0,2	1,8±0,1	6,1±0,7	172,4±8,5

Примечания: * отмечены значения, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных (группа сравнения).

(таблица 2). Данный эссенциальный ХЭ играет важную роль в становлении регуляторных интеграций организма (нервной, иммунной). Его дефицит характерен для лиц, страдающих отставанием психофизиологического развития, сниженной адаптированностью [18, 19].

Помимо цинка, у детей 1-й и 2-й групп имели место более низкие концентрации в моче меди, хрома, селена, марганца (таблица 2). Обращало на себя внимание более низкое содержание селена (таблица 2). Этот ХЭ участвует в активности антиоксидантной системы, в строении одного из ее ведущих ферментов – глутатионпероксидазы [20]. Он необходим для оптимального функционирования иммунной системы [20]. Уровень других ХЭ мало отличался от контрольных показателей (таблица 2).

Негативное влияние на состояние здоровья детей 1-й и 2-й групп мог оказывать и более высокий уровень свинца в организме [21, 22]. Особенно высокие концентрации свинца были в моче (таблица 2). Этот ХЭ является наиболее распространенным экотоксином [22]. При физиоло-

гических концентрациях его эффекты блокируются ХЭ-антагонистами (цинк, селен, медь), но при повышенном уровне его содержания в организме свинец ослабляет действие указанных ХЭ, участвующих в регуляторных процессах, входя в состав молекулы ряда ферментов (щелочная фосфатаза, церулоплазмин, супероксиддисмутаза, пируваткарбоксилаза, хромомодулин и др.) [22]. Отмеченные изменения в концентрации свинца были наиболее характерны для детей из групп экологического риска (таблица 2).

Причиной ВИН и возможного снижения неспецифической резистентности у детей 3-й группы, помимо других причин, требующих дополнительного анализа, могут быть компенсированные перинатальные повреждения центральных регуляторных механизмов гипоксически-травматического генеза, способствующие дезадаптированности организма, истощению функциональных резервов, вероятность чего указывается некоторыми авторами [3, 5, 16, 18]. Эти явления в свою очередь могли быть обусловлены различными осложнениями беременности у мате-

Таблица 2. Показатели концентрации химических элементов (мкг/л) в утренней моче обследуемых групп детей (n=200)

Группы обследуемых	Свинец, мкг/л	Медь, мкг/л	Хром, мкг/л	Селен, мкг/л	Цинк, мкг/л	Марганец, мкг/л
1-я группа	25,8±3,3*	23,8±3,7	2,4±0,3	11,5±2,6*	272,8±7,1*	2,7±0,3
2-я группа	28,2±3,4*	21,4±3,5	2,6±0,3	13,2±2,8	226,7±6,6*	2,4±0,2
3-я группа	12,6±2,3	27,8±3,7	3,0±0,4	17,7±3,2	330,8±8,1*	2,9±0,4
4-я группа (сравнения)	9,7±1,0	30,6±3,9	3,3±0,5	19,8 ±2,3	403,7±9,2	3,2±0,5

Примечания: * отмечены значения, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от контрольных (группа сравнения).

рей, индуцирующими в дальнейшем снижение функциональной активности их детей [5].

Учитывая, что ВИН может быть обусловлена разнообразными этиологическими факторами, в клинической практике описаны различные терапевтические подходы к лечению иммунокомпromентированных детей [12, 14, 16, 17]. Нами были разработаны варианты восстановительной терапии. У детей 1-й и 2-й групп на первом этапе при-

маркера НР организма [15], что позволяло предварительно оценить адекватность применяемых физических параметров и эффективность проводимых манипуляций.

Было обнаружено, что после курса физиотерапии тенденция к улучшению показателей была у всех обследуемых детей, но достоверные изменения были только у детей 1-й группы (таблица 3). В связи с этим детям 2-й и 3-й групп было реко-

Таблица 3. Показатели уровней кортизола (нмоль/л) и IgM (г/л) в сыворотке детей (n=200) обследуемых групп до и после восстановительной терапии

Группы обследуемых	Показатели			
	До лечения		После лечения	
	Кортизол, нмоль/л	IgM, г/л	Кортизол, нмоль/л	IgM, г/л
1-я группа	310,5±7,8	0,7±0,07	426,8±9,4*	1,6±0,2*
2-я группа	285,1±6,2	0,5±0,02	320,5±7,9	0,8±0,07
3-я группа	385,4±8,3	1,1±0,1	410,6±9,3	1,3±0,2

Примечания: * Отмечены значения, достоверно отличающиеся от тех, которые были до лечения ($p < 0,05$).

меняли препарат «Селцинк Плюс», а также сорбенты, способствующие элиминации токсичных ХЭ из организма. «Селцинк Плюс» содержит витамины С, Е, каротин, а также цинк и селен [12]. Эти ХЭ являются функциональными антагонистами свинца [11, 18, 19], который в организмах детей был в повышенных концентрациях. Кроме того препарат отличается антиоксидантным действием [11], поэтому его применение было патогенетически обусловлено. Наряду с сорбентом, «Селцинк Плюс» применяли по рекомендуемой в инструкции схеме (1 капс/сут) в течение 1 месяца. Для детей 3-й группы, у которых явления МТОЗа не были выражены, был применен витаминно-минеральный комплекс «Витрум», который дети принимали в течение 1 месяца согласно рекомендуемой в инструкции схеме (1 таб/сут).

После завершения курса антиоксидантной терапии все дети (1–3 группы) проходили восстановительное лечение с помощью галотерапии по стандартной схеме, изложенной выше [14]. Курс немедикаментозной терапии состоял из 20 сеансов. После его завершения делали анализ крови для определения динамики кортизола как

мендовано повторить курс восстановительной терапии через месяц.

Для подтверждения лабораторных результатов, среди которых особенно наглядной была позитивная динамика кортизола, проведены катamnестические наблюдения в течение 6 месяцев, которые показали стабилизацию достигнутого эффекта в 1-й группе детей. Периодические осмотры в динамике (1 раз/мес) показали, что случаев ОРВИ у этой группы наблюдения не было в течение 6 месяцев, что составляло 82,5% пролеченных детей (48 человек). У детей 2-й и 3-й групп результаты были скромнее (эффективность 62,5 и 70,0% соответственно). Очевидно, длительные контакты родителей с негативными профессиональными факторами на производстве до и вначале беременности, а также осложнения беременности у матерей (дети 3-й группы) индуцировали аномалии функциональных систем детей еще в перинатальный период [16, 21], что детерминировало в дальнейшем незрелость их адаптационных систем [16]. Эти изменения обусловили истощение адаптационно-компенсаторных ресурсов у детей указанных групп в ранний и дошкольный периоды жизни [5, 16].

Важной этиологической составляющей феномена НР явилось наличие микроэлементоза свинца, повышенные концентрации которого, в силу антагонистических корреляций с эссенциальными ХЭ (цинк, селен), затормозили адекватное развитие регуляторных комплексов организма, формирующих защитно-приспособительные, компенсаторные реакции. Как было указано выше, данные эссенциальные ХЭ необходимы для становления функциональных систем, участвующих в формировании приспособительных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно уже на этом этапе исследования заключить, что используемый метод комплексной восстановительной терапии способствует снижению частоты острых респираторных заболеваний у иммунокомпрометированных пациентов, улучшению показателей неспецифической резистентности у детей из групп экологического риска. Это позволяет рекомендовать внедрение данного приема немедикаментозного лечения в практику оздоровительных мероприятий у детей, проживающих в техногенно загрязненных районах. Однако следует продолжить анализ сопоставления полученных результатов с учетом их при назначении реабилитационной терапии каждому отдельному ребенку, т.е. использовать персонализированное лечение, что в целом будет способствовать повышению «качества здоровья» молодого поколения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль макро и микроэлементов в этиологии и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей // Т.Г.Бархина, М.Ю.Гущин, С.А. Гусниевы др. // *Морфологические ведомости*. 2016. Т. 24, № 3. С. 99–106.
2. Бортновский В.Н., Карташева В.И. *Экологическая медицина*. М: Инфра-М, 2015. 192с.
3. Вельтищев Ю.Е. *Этиология и патогенез экопатологии у детей / Сб. Экология и здоровье детей*. М.: Медицина, 1998. С.18–65.
4. Осочук С.С., Коробов Г.Д., Голюченко О.А. *Гормональные и метаболические особенности детей групп диспансерного наблюдения «часто болеющие дети»* // *Клинико-лабораторная диагностика*. 2016. Т. 61, № 6. С. 352–356.
5. Попова В.А., Кожин А.А., Мегидь Ю.И. *Микроэлементозы и проблемы здоровья детей* // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. № 6. С. 140–144.
6. Прасад М., Саджван К., Найд Р. *Микроэлементы в окружающей среде: биогеохимия, биотехнологии и биоремедиация*. М.: Физматлит, 2009. 816с.
7. Степанова Н.В., Фомина С.Ф. *Региональные особенности показателей биологического мониторинга детского населения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 12–2. С. 269–273.
8. Степанова Н.В., Фомина С.Ф., Валеева Э.Р. *Биологический мониторинг, как показатель экологического благополучия территории по загрязнению тяжелыми металлами* // *Научный альманах*. 2015. № 7(9). С. 904–912.
9. Попова В.А., Кожин А.А., Мегидь Ю.И. *Этиологическая диагностика алиментарного ожирения у подростков* // *Врач*. 2016. № 1. С. 71–74.
10. *Этиологические аспекты проблемы часто болеющих детей с ожирением из групп экологического риска* / В.А.Попова, А.А.Афонин, А.А. Кожин и др. // *Современные проблемы науки и образования*. 2017, № 5. С. 1–8.
11. Фролова Э.В., Манеров Ф.К., Гмошинский И.В. *Обеспеченность селеном детей с синдромом длительной диареи* // *Вопросы питания*. 2004. Т. 73, № 4. С. 32.
12. *Комплексная терапия функциональной задержки полового развития у мальчиков-подростков* / В.А.Попова, А.А.Кожин, А.А. Афонини др. // *Врач*. 2015. № 3. С. 50–53.
13. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология: учебник*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 624с.
14. Пономаренко Г.Н., Улащик В.С. *Инновационные технологии физиотерапии*. СПб, 2012. 256 с.
15. *Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей* / Э.В.Чурюкина, А.А.Лебедеко, Г.А. Галкина и др. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 3 (54). С. 14–20.
16. *Иммунологические и биохимические маркеры нефротического синдрома: инструменты и возможности оптимизации его терапии* /

- Р.А. Беловолова, Г.М. Летифов, Л.В. Маврина и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т.15, № 1–2. С. 23–26.
17. Чурюкина Э.В., Сизякина Л.П. Возможности системной энзимотерапии больных бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № 5. С. 146.
18. Prasad M. Zinc in humans: Health disorders and toxicity in pediatric practice // *Current opinion in Pediatrics*. 2014. Vol.22, № 5. P. 579–584. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000132>
19. Willoughby J., Miura C. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice // *Curr. Opin. Pediatr*. 2014. Vol.22, № 6. P. 647–652.
20. Serum and urinary selenium in obese children: a cross-sectional study / A.Blazewich, M.Klatka, A. Astelet al. // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015. Vol.29. P. 116–128. <https://doi.org/10.10/JJtemb.2014.07.016>
21. Диагностика аллергической энтеропатии у детей / Э.В.Фролова, И.В.Гмошинский, Ю.А. Лысыков и др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2001.Т. 80, № 2. С. 19–22.
22. Lead exposure promotes diabetes in obese rodents / J. Tyrrell, S. Hafida, P. Stemmeret al. // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017. Vol. 39. P. 221–226. <https://doi.org/10/1016/j.jtemb.2016.10.007>. ■

ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

О.М. Конова, И.В. Давыдова

ФГАУ «Национальный научный исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, г. Москва, Россия

Бронхообструктивный синдром (БОС) достаточно часто встречается у детей первых трех лет жизни. Длительная медикаментозная терапия БОС может вызывать побочные реакции и способствовать алергизации организма ребенка. В связи с этим немедикаментозная терапия, оказывая воздействие на различные патогенетические звенья БОС, является важной частью комплексного лечения и реабилитации таких пациентов.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, физические факторы.

Physical factor at bronchial obstruction syndrome in tender age children

О.М. Konova, I.V. Davydova

Federal state autonomous institution «National medical research center of children's health» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Bronchial obstruction syndrome (BOS) is quite common in children of the first three years of life. Long-term drug therapy can cause adverse and allergic reactions in the child. In this regard, non-drug therapy, affecting various pathogenetic links of BOS, is an important part of the comprehensive treatment and rehabilitation of such patients.

Keywords: Broncho-obstructive syndrome, children, physical treatments.

Комитетом экспертов ВОЗ бронхиальная обструкция определена как сужение или окклюзия дыхательных путей вследствие самых разнообразных причин. При этом у детей раннего возраста клинические нарушения бронхиальной проходимости нижних дыхательных путей проявляются однотипно – остро возникшей экспираторной одышкой в виде шумного дыхания с форси-

рованным удлиненным выдохом, вздутием грудной клетки и втяжением ее уступчивых мест, навязчивым кашлем, переменными диффузными сухими и разного калибра влажными хрипами в легких. Рентгенологически определяются признаки вздутия легочной ткани. Функциональными методами исследований выявляется повышенное бронхиальное сопротивление воздушному потоку на вдохе и

особенно на выдохе. Бронхообструктивный синдром достаточно часто встречается у детей первых трех лет жизни. На возникновение и развитие его оказывают влияние различные факторы, и прежде всего респираторная вирусная инфекция. До настоящего времени нет четких данных о распространенности БОС при различной бронхолегочной патологии у детей. Частота бронхиальной обструкции, развившейся на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, составляет, по данным разных авторов, от 5 до 40%. У детей с отягощенным семейным анамнезом БОС, как правило, развивается чаще, в 30–40% случаев [1].

Такая же тенденция отмечается и у детей, которые часто, более 6 раз в году, болеют острыми респираторными инфекциями. Этот синдром характерен и для детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в момент обострения заболевания [2, 3].

Немедикаментозная терапия, оказывая воздействие на различные патогенетические звенья БОС, является важной частью комплексного лечения и реабилитации таких пациентов [4, 5].

Методы физиотерапии при БОС применяются в целях:

- улучшения дренажной функции бронхов, вентилизации легких и, следовательно, повышения оксигенации крови;
- профилактики формирования и дальнейшего прогрессирования патоморфологических изменений легочной ткани;
- обратного развития воспалительных изменений органов дыхания;
- профилактики и лечения инфекционных осложнений со стороны органов дыхания, часто манифестирующих обструктивными бронхитами, бронхиолитами, в том числе облитерирующими, пневмонией с бронхообструктивным синдромом;
- восстановления адаптационных возможностей организма [6].

Однако до настоящего времени арсенал физических факторов, назначаемых при БОС, достаточно

ограничен. Данное обстоятельство объясняется отсутствием научного обоснования, а также возрастными ограничениями применения многих патогенетически обоснованных методов. При назначении физических факторов следует учитывать: возраст ребенка, тяжесть состояния, степень выраженности бронхообструктивного синдрома, наличие или отсутствие инфекционно-воспалительного процесса со стороны органов дыхания, сопутствующую патологию (основным ограничением, как правило, бывают тяжелые последствия перинатального поражения ЦНС) [7].

Ингаляции являются обязательным компонентом терапии пациентов с БОС на всех этапах лечебного и реабилитационного процесса. Аэрозольная терапия назначается детям с первых дней жизни. Для ее проведения чаще всего используются спазмолитические и гормональные препараты. Ингаляции муколитиков применяются с осторожностью из-за недостаточной эвакуаторной функции бронхов. Чаще они применяются у детей с полугода при хорошем откашливании, в сочетании с дренирующим и вибрационным массажем, позиционным дренажом. В последние годы для детей старше 1,5–2 лет с целью разжижения мокроты, очищения слизистой оболочки бронхов от скопления слизи, восстановления ее «мукоцилиарного клиренса», иммуномодулирующего действия используются ингаляции сухого аэрозоля натрия хлорида от индивидуального галоингалятора «Галонерб» [8].

В периоде реконвалесценции после острой респираторной инфекции для санации и стимуляции регенерации слизистой оболочки верхних дыхательных путей детям старше года целесообразно проведение ингаляций минеральных вод средней минерализации, а также ряда противовоспалительных средств растительного происхождения (таких, как солодка, мать-и-мачеха, подорожник) в виде настоев и отваров [8].

Лекарственный электрофорез сочетает положительное действие гальванического тока со специфическим влиянием лекарственного вещества. В

Сведения об авторах:

Копова Ольга Михайловна – д.м.н., заведующая физиотерапевтическим отделением, главный научный сотрудник ФГАУ «Национальный научный исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: kopova@nczd.ru.

Давыдова Ирина Владимировна – заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, профессор Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» Минздрава России.

зависимости от применяемого препарата метод оказывает противовоспалительное, бронхоспазмолитическое и рассасывающее действие, положительно влияет на местный иммунитет. Спектр используемых для введения электрическим током препаратов на сегодня достаточно широк, для воздействия на различные патогенетические механизмы БОС возможно одновременное введение двух препаратов с обоих полюсов. Использование более двух препаратов у детей раннего возраста не рекомендуется. Электрофорез разрешен к применению с трех недель жизни.

В последнее время получили большое распространение специальные готовые комплексные препараты для проведения электрофореза: минерализованные салфетки и растворы. Они разработаны на основе различных по составу природных минеральных вод, экстрактов лечебных грязей, морской воды. Наличие выраженного специфического лечебного эффекта биологически активных веществ сочетается с отсутствием побочных реакций, что позволяет использовать их у детей младшего возраста.

Наряду с гальваническим током широко применяют различные виды постоянных или переменных импульсных токов как в виде моновоздействия, так и в сочетании с введением лекарственного препарата, что усиливает положительное влияние на патологический процесс. Исследованиями установлено улучшение дренажной и вентиляционной функции бронхов, иммунокорректирующий эффект под влиянием синусоидальных модулированных токов (СМТ); разработаны методы сочетанного применения СМТ и ультразвуковой терапии на проекцию легких детям с двухлетнего возраста [8].

Наличие современных многоканальных многофункциональных физиотерапевтических комбайнов позволяет проводить сочетанные виды терапии с использованием различных видов тока, что усиливает принцип синергизма, оказывает более выраженное влияние на различные патогенетические звенья заболевания. Кроме того, в таких комбайнах осуществляется точное дозирование и постоянный контроль во время проведения процедуры всех параметров импульсного воздействия, что обуславливает более удобное и комфортное проведение терапии детям самого раннего возраста, а также получение требуемых специфических эффектов.

Приоритетное использование в педиатрии высокоэффективных импульсных воздействий низкой интенсивности и малой мощности реализовано в методе динамической электростимуляции с применением аппарата «ДЭНАС». Метод основан на использовании коротких высокоамплитудных импульсов тока, по форме приближенных к естественным электрическим сигналам организма. Отличительной особенностью ДЭНАС-терапии является наличие биологической обратной связи по изменению кожного сопротивления, что позволяет проводить экспресс-диагностику для выбора оптимальных зон воздействия, индивидуализировать подбор сигналов и получить быструю ответную реакцию организма. Метод оказывает бронхолитическое, противоотечное и иммунокорректирующее действие, может применяться с первых дней жизни ребенка (в том числе и недоношенного) на любом этапе терапии [8].

При наличии признаков острого инфекционно-воспалительного процесса со стороны респираторного тракта может быть назначено электрическое поле УВЧ (ЭП УВЧ) коротким курсом в слаботепловой дозировке, оказывающее выраженное противовоспалительное, спазмолитическое и некоторое бактериостатическое действие. Дезинтоксикационное действие ЭП УВЧ проявляется в превалировании оттока крови из легочных сосудов над притоком, благодаря чему разгружается малый круг кровообращения, улучшается сократительная функция правого желудочка.

При отсутствии выраженного гнойного процесса применение УВЧ-индуктотермии предупреждает фибрирование, оказывает противовоспалительное, рассасывающее действие. ЭП УВЧ и УВЧ-индуктотермия применяются в педиатрии с первых дней жизни. В подострой стадии инфекционно-воспалительного процесса детям старше двухлетнего возраста может быть назначена сверхвысокочастотная терапия сантиметрового диапазона (СМВ). Между повторными курсами микроволновой терапии и УВЧ-индуктотермии следует соблюдать интервал в 1,5–3 месяца. Повторное воздействие ЭП УВЧ разрешается не ранее чем через 4–6 месяцев.

При наличии стойких инфильтративно-воспалительных изменений, участков фиброза в легких эффективно поэтапное воздействие методами

высокочастотной терапии и электрофореза: после короткого курса СМВ-терапии или УВЧ-индукто-термии на проекцию легких проводится электрофорез с обоих полюсов препаратов лечебной грязи или йодсодержащей минеральной воды.

У детей раннего возраста с большим эффектом могут быть использованы пелоидоподобные вещества (парафин, озокерит). В основе их физиологического влияния лежит тепловое воздействие, оказывающее противовоспалительный, рассасывающий, антиспастический эффект, сходный с лечебными грязями. Парафинолечение применяется с первых дней жизни, озокерит – детям с шестимесячного возраста [8].

При стабилизации состояния, отсутствия симптомов острого респираторного заболевания с целью повышения защитных сил организма рекомендуются с первых дней жизни общие ультрафиолетовые облучения в осенне-зимний период года и местные ультрафиолетовые облучения грудной клетки в эритемных дозах.

Все более широкое применение получают различные методы низкоэнергетического лазерного излучения при БОС: воздействуют обычно на область проекции воспалительного инфильтрата в легочной ткани, межлопаточную область (проекция корней легких). Лазерную терапию включают в комплексное лечение как острой респираторной инфекции, так и в период ремиссии с иммунокорректирующей профилактической целью. На сегодняшний день у специалистов нет однозначного мнения о целесообразности применения у детей до одного года жизни лазерного излучения. В исследованиях выявлена клиническая эффективность лазеротерапии при отсутствии неблагоприятных явлений, однако необходимо более тщательное изучение отдаленных последствий использования данного метода у детей раннего возраста [8].

Относительно новым физическим фактором является полихроматический некогерентный поляризованный свет (ПС) видимого и инфракрасного диапазонов. Благодаря доказанной высокой эффективности и отсутствию негативных реакций при его применении поляризованный свет является наиболее широко используемым методом светолечения у детей самого раннего возраста и в любом периоде болезни.

К настоящему времени изучены основные механизмы формирования лечебного эффекта ПС:

выявлено его биостимулирующее действие на биологические мембраны, повышение активности клеточных ферментов, улучшение тканевого дыхания, обменно-трофических процессов. Особую ценность представляют данные о фотомодифицирующем действии ПС на форменные элементы крови, что сопровождается усилением продукции иммуноглобулинов, фагоцитарной активности, восстановлением и стимуляцией антиинфекционной и противовирусной защиты организма. Воздействие ПС осуществляется по полям над очагом воспаления и на рефлекторно-сегментарные зоны, межлопаточную область [9].

Помимо методов, обеспечивающих улучшение крово- и лимфообращения в легочной ткани, препятствующих пневмофиброзу и оказывающих лечебный и профилактический эффект при развитии острого инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания, целесообразно применение средств, направленных на нормализацию реактивности, укрепление нервной системы больного ребенка. С этой целью у детей старше двух лет может применяться аэроионотерапия отрицательно заряженными ионами. Метод способствует активизации метаболизма и местной защиты биологических тканей, стабилизирует процессы вегетативной регуляции, оказывает антистрессорное воздействие, благоприятно действует на слизистые оболочки дыхательной системы, стимулирует работу мерцательного эпителия и процессы саногенеза. Предпочтение отдается биоуправляемой аэроионотерапии с возможностью контроля и точного дозирования параметров, что особенно актуально у детей младшего возраста [8].

Среди широкого круга физических факторов, оказывающих оздоровительное и общеукрепляющее воздействие на организм ребенка, важное значение придается водолечению как одному из самых физиологичных для детского организма. Водолечебные процедуры реализуют свое воздействие на организм ребенка через температурные и механические рецепторы кожи. В настоящее время доказана эффективность и безопасность применения жемчужных ванн у детей с шестимесячного возраста. Современные системы для проведения жемчужных ванн имеют программируемое сенсорное управление и несколько уровней интенсивности массажа. Пузырьковая решетка выполнена из современных мягких и пластичных материалов,

что не вызывает повреждения и раздражения нежной кожи грудного ребенка [10].

Основными задачами бальнеотерапии являются нормализация реактивности, повышение защитных сил организма, положительное влияние на состояние органов дыхания, функциональное состояние ЦНС и ВНС. Различные ванны могут быть назначены детям с БОС в период ремиссии, при общем удовлетворительном состоянии. С первых месяцев жизни могут применяться хвойные и хлоридные натриевые, а с двухлетнего возраста – кислородные и йод-бромные ванны [11].

Ослабленным детям с частыми рецидивами инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания, особенно при сопутствующих последствиях перинатального поражения ЦНС, показано проведение курса «сухих» иммерсионных ванн. Проведенными исследованиями доказано, что под влиянием процедур «сухой» иммерсии стабилизируются гемодинамические показатели, повышается активность клеточных ферментов, что, в свою очередь, благоприятно влияет на процессы клеточного метаболизма. Кроме того, отмечается положительная динамика со стороны неврологической симптоматики [7].

Лечебная физкультура занимает одно из ведущих мест в восстановительном лечении таких больных и направлена на укрепление дыхательной мускулатуры, улучшение и восстановление функции дыхания, профилактику деформаций грудной клетки. Для улучшения оттока бронхиального секрета назначается позиционный дренаж, который сочетают с вибрационным массажем. Гидрокинезиотерапия или проведение занятий ЛФК в игровой форме в бассейнах (особенно эффективно в бассейнах с морской водой) оказывает мощное закаляющее воздействие на организм ребенка, улучшает функцию дыхательной мускулатуры, положительно влияет на психоэмоциональное состояние. Однако метод предъявляет высокие требования к защитно-адаптационным возможностям организма и должен использоваться на заключительных этапах реабилитации и при общем удовлетворительном состоянии [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Первые результаты оценки качества медицинской помощи на догоспитальном и госпитальном этапах детям с острой аллергической патологией / Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Ж.И. Дохшукаева и др. // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т.15, №1. С. 32–42.
2. Ведение пациентов с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе / И.В. Давыдова, К.А. Казакова, И.Е. Турина и др. // *Фарматека / спецвыпуск Педиатрия*. 2018. С. 30–35.
3. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2017. С. 109–138.
4. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / под ред. В.К. Таточенко. М.: *ПедиатрЪ*, 2012. С. 188–203.
5. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: *ПедиатрЪ*, 2015. 744 с.
6. Конова О.М., Дмитриенко Е.Г., Давыдова И.В. Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 9, № 6. С. 95–98.
7. Диагностика и комплексная реабилитация перинатальной патологии новорожденных детей / под ред. проф. Г.В. Яцык. М.: *ПедиатрЪ*. 2012. 155 с.
8. Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии / М.А. Хан, А.Н. Разумов, Н.Б. Корчажкина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 404 с.
9. Применение полихроматического поляризованного света от серии аппаратов «БИО-ПТРОН» в педиатрии: медицинская технология / Л.С. Намазова-Баранова, О.М. Конова, Г.В. Яцык и др. М., 2010. 18 с.
10. Влияние жемчужных ванн на клинико-лабораторные показатели у детей в периоде реабилитации после перенесенной перинатальной гипоксии / Д.И. Ахмедулина, Т.Д. Измайлова, О.М. Конова и др. // *Российский педиатрический журнал*. 2012. №2. С. 32–35.
11. Гидробальнеотерапия в лечении и профилактике острых и рецидивирующих респираторных инфекций у детей, в том числе с хроническими инвалидизирующими болезнями: методические рекомендации / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: *ПедиатрЪ*, 2018. 32 с. ■