



АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 4 (55), декабрь 2018 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 – *Нижегород*
Э.Б. Белан – *Волгоград*
Р.А. Беловолова – *Ростов-на-Дону*
О.В. Борисова – *Самара*
Е.А. Бородулина – *Самара*
В.А. Булгакова – *Москва*
А.В. Жестков – *Самара*
О.В. Зайцева – *Москва*
А.Л. Заплатников – *Москва*
И.Н. Захарова – *Москва*
А.В. Караулов – *Москва*
И.В. Кондратенко – *Москва*
Н.Г. Короткий – *Москва*
И.М. Корсунская – *Москва*

А.В. Кудрявцева – *Москва*
Л.В. Лусс – *Москва*
Т.Г. Маланичева – *Казань*
Н.В. Малюжинская – *Волгоград*
Т.П. Маркова – *Москва*
Н.Б. Мигачёва – *Самара*
Д.Ю. Овсянников – *Москва*
А.Н. Пампура – *Москва*
Д.В. Печуров – *Самара*
В.А. Ревякина – *Москва*
Г.И. Смирнова – *Москва*
Р.Ф. Хакимова – *Казань*
М.А. Хан – *Москва*
А.А. Чебуркин – *Москва*
Э.В. Чурюкина – *Ростов-на-Дону*

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



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

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

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.12.2018 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 55 • Number 4 • December 2018

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 Associate Editor

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

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*

Editorial Board

Abelevich Maya M., *N-Novgorod, Russia*
Belan Eleonora B., *Volgograd, Russia*
Belovolova Rosalia A., *Rostov-on-Don, Russia*
Borisova Olga V., *Samara, Russia*
Borodulina Elena A., *Samara, Russia*
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*
Churyukina Ella V., *Rostov-on-Don, Russia*
Karaulov Aleksander V., *Moscow, Russia*
Khakimova Rezeda F., *Kazan, Russia*
Khan Maya A., *Moscow, Russia*
Kondratenko Irina V., *Moscow, Russia*
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*
Korsunskaya Irina M., *Moscow, Russia*
Kudryavtseva Asya V., *Moscow, Russia*

Luss Ludmila V., *Moscow, Russia*
Malanicheva Tatiana G., *Kazan, Russia*
Maluzhinskaya Natalia V., *Volgograd, Russia*
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*
Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*
Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*





Содержание

ОБЗОР

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ. ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА К НАЗНАЧЕНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ <i>Л.В. Лусс</i>	4
---	---

СЕМИНАР

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРАВИЛЬНАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ <i>Т.А. Филатова, М.Г. Ипатова, Ю.Г. Мухина, Н.Н. Таран, Е.А. Антонова</i>	18
АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ. РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ <i>Л.Д. Ксензова</i>	25

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ <i>Ю.А. Богуславская, А.В. Кудрявцева, О.А. Свитич, И.В.Макарова</i>	30
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ОБОСТРЕНИЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ <i>С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова, Ю.С. Смолкин, И.В. Маркарова, Ф.М. Такушинова</i>	37

Contents

REVIEW

SECONDARY IMMUNODEFICIENCY IN CHILDREN. THE CLINICIAN'S VIEW ON IMMUNOMODULATORS PRESCRIPTION <i>L.V. Luss</i>	4
---	---

SEMINAR

FOOD ALLERGIES IN CHILDREN, CLINICAL MANIFESTATIONS, PROPER DIET THERAPY. CLINICAL CASES <i>T. A. Filatova, M. G. Ipatova, Y. G. Muhina, N.N. Taran, E. A. Antonova</i>	18
ATOPIC MARCH. RISK OF DEVELOPING OF ALLEGIC RINITIS AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS <i>L.D. Ksenzova</i>	25

ORIGINAL ARTICLE

FEATURES OF THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS IN DIFFERENT COUNTRIES <i>J.A. Boguslavskaya, A.V. Kudryavtseva, O.A. Svitich, I.V. Makarova</i>	30
USE SERUM PERIOSTIN AS MARKER OF WORSENING PEDIATRIC ALLERGIC ASTHMA <i>S.S. Masalskiy, A.S. Kalmykova, O.P. Ukhanova, Y.S. Smolkin, I.V. Markarova, F.M. Takushinova</i>	37





ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ. ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА К НАЗНАЧЕНИЮ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Л.В. Лусс

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

В обзоре представлены современные представления о вторичной иммунной недостаточности, особенностях ее формирования и клинико-иммунологических характеристиках. Обсуждаются вопросы назначения иммуномодулирующей терапии, показаниях и противопоказаниях к ее использованию, особенности выбора иммуномодуляторов при различных проявлениях иммунной недостаточности.

Ключевые слова: иммунная система, вторичные иммунодефицитные состояния, иммуномодуляторы, иммуномодулирующая терапия.

Secondary immunodeficiency in children. The clinician's view on immunomodulators prescription

L.V. Luss

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russia

The review presents modern ideas about secondary immune deficiency, peculiarities of its formation and clinical and immunological characteristics. The questions of immunomodulators therapy prescription, indications and contraindications to its use, peculiarities of immunomodulators' choice in different manifestations of immune deficiency are discussed.

Keywords: immune system, secondary immunodeficiency, immunomodulators.

Одной из важнейших характеристик для всех живых организмов, созданных природой в процессе эволюции, является иммунитет. Место и роль иммунной системы (ИС) в формировании и сохранении здоровья человека хорошо известны, но исследования по выявлению факторов, оказывающих негативное влияние на развитие ее дисфункций, а также разработка патогенетических и методических подходов к устранению «поломок» в ИС постоянно и повсеместно продолжаются. Безусловно, на исходный уровень здоровья человека оказывают влияние наследственные и средовые факторы, такие как экология, климат, уровень медицинского обслуживания, уровень культуры и санитарно-гигиенических навыков и т.п. Но не менее важное значение в сохранении здоровья человека имеет наследственно закрепленная способность адаптироваться и приспосабливаться к изменяющимся условиям среды, а также сохранение нормальной жизнедеятельности человека в изменившихся условиях [1–3].

Сохранение здоровья и биологическая индивидуальность организма, как известно, зависят прежде всего от гармоничного взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем. Тем не менее в практическом здравоохранении, говоря о здоровье, в первую очередь предполагают его зависимость от нормального функционирования ИС.

Негативное воздействие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов даже на здорового человека может приводить к дисфункциям ИС, известным в практическом здравоохранении как иммунная недостаточность (ИН) или иммунодефицитные состояния (ИДС), чаще имеющие обратимый характер [4, 5].

В связи с многообразием причин и факторов формирования дисфункций ИС унифицированной и общепризнанной классификации таких расстройств пока нет.

Кроме того, в зависимости от специализации и определенных профессиональных предпочтений (клинические врачи аллергологи-иммунологи,



специалисты в области фундаментальной иммунологии, в области лабораторной иммунологии, преподаватели и т.д.), в клинической практике используют во многом различающиеся подходы и критерии к определению дисфункций ИС. Это невольно вносит разногласия, разночтения и трудности для практического врача первичного звена в решении вопросов верификации диагноза и методических подходов к контролю за симптомами ИН.

Тем не менее среди дисфункций ИС выделяют врожденные (первичные ИДС) и приобретенные (вторичные ИДС или иммунная недостаточность – ВИН). Кроме того, условно выделяют еще и так называемые «физиологические» или возрастные ИДС, встречающиеся в определенных возрастных группах: ранний детский возраст и пожилой или старческий возраст. Например, у новорожденных, особенно недоношенных детей, формирование дисфункций ИС обусловлено возрастной незрелостью и незавершенностью функций гуморального и клеточного иммунитета и снижением способности к дифференцированной выработке антител (АТ) разного изотипа, клинически проявляющихся повышенной восприимчивостью к инфекциям.

У лиц пожилого и старческого возраста часто рецидивирующие инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) могут быть обусловлены инволюцией тимуса и связанного с этим снижением секреции его гормонов, развитием необратимых изменений в системе гуморального и клеточного иммунитета.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ИС В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПЕРИОДАХ

ИС человека начинает формироваться на 4–5 неделе развития эмбриона, и к моменту рождения организм уже приобретает способность к развитию иммунных реакций в ответ на различные воздействия факторов окружающей среды (ОС).

В различных возрастных периодах имеются свои особенности функционирования ИС, которые необходимо учитывать при оценке как показателей параметров иммунного статуса и его нормы, так и состояния здоровья человека и выбора адекватной терапии.

Так, в период новорожденности (28 дней), ребенок способен защищаться от некоторых инфекций в основном за счет приобретенного от матери иммунитета во время внутриутробного развития. Однако материнские АТ плод получает в основном в последнем триместре, в связи с чем недоношенные дети не защищены материнскими АТ и особенно подвержены инфекциям и отрицательному влиянию ОС. Фагоцитоз у новорожденных носит незавершенный характер, хемотаксис и миграция фагоцитов снижены, отмечается низкая активность системы комплемента и других показателей иммунитета. Этот период – один из ответственных в жизни человека, когда неправильная оценка тяжести клинических симптомов, гипер- и гиподиагностика заболеваний приводят либо к необоснованным назначениям фармакотерапии со всеми вытекающими негативными последствиями, либо недооценке тяжести состояния и несвоевременному проведению адекватной терапии, включая иммуностимулирующую.

К причинам и факторам, способствующим ослаблению функций иммунитета и развитию ВИН у детей на фоне нормально функционирующей ИС во время беременности и после родов, могут быть: недоношенность; внутриутробная гипотрофия плода; внутриутробная гипоксия вследствие кислородного голодания плода; внутриутробное инфицирование плода (грипп, цитомегаловирус, мононуклеоз, герпес, гепатиты, сифилис, хламидиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз и пр.); родовая травма (повреждение головного и спинного мозга), постнатальная энцефалопатия или детский церебральный паралич (ДЦП); резус-конфликт, гемолитическая болезнь новорожденного и др.

Через 4–6 месяцев после рождения материнские АТ начинают исчезать, и отмечается ослабление пассивного гуморального иммунитета, тогда как приобретенный иммунитет еще не сформирован. В периферической крови грудных детей отмечается выраженный лимфоцитоз, низкая активность иммунокомпетентных клеток. Уровень сывороточных иммуноглобулинов у грудных детей снижен и составляет ≈ 50 – 60% от количества IgG и только $\approx 30\%$ IgA от средних значений у взрос-

Сведения об авторе:

Лусс Людмила Васильевна – д.м.н., профессор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: lusslk@yandex.ru.

лых. Секреторные IgA появляются в секретах только после 3-го месяца жизни ребенка.

В связи с этим у грудного ребенка повышена восприимчивость к различным инфекциям. Дети такого возраста особенно подвержены воспалительным процессам респираторного тракта, кишечным инфекциям, поражениям кожи, формируется пищевая аллергия и псевдоаллергические реакции на пищу. В грудном возрасте проявляются ранние клинические признаки первичных ИДС.

Для формирования активного иммунитета против определенных видов инфекций и здоровья, в этом возрасте особенно важна вакцинация с последующей ревакцинацией.

У детей от 1 до 3 лет происходит переключение синтеза АТ класса IgM на класс IgG. Дети по-прежнему восприимчивы и склонны к повторным вирусным и бактериальным заболеваниям респираторного тракта. Но к концу второго года жизни содержание IgM и IgG у детей составляет уже около 80% от значений у взрослых, а IgA – около 40%.

В периферической крови у них сохраняется абсолютный и относительный лимфоцитоз (физиологический).

На протяжении первых четырех лет жизни ребенка отмечаются низкие показатели функциональной активности мукозального иммунитета (содержание SIgA в слюне, назальных секретах в 4–5 раз ниже, чем у взрослых).

После 4–6 лет у детей, благодаря вакцинации и перенесенным вирусным и другим инфекционным заболеваниям, формируется и повышается активность клеточных и гуморальных иммунологических показателей. Однако в этом возрасте возможно развитие многих хронических заболеваний, чаще обусловленных поздней диагностикой и несвоевременным назначением адекватной терапии ИВЗ.

Особое внимание следует уделить вероятности формирования дисфункций ИС, обусловленных неоправданными назначениями антибиотиков, противовирусных и других лекарственных средств (ЛС).

У детей младшего школьного возраста продолжается активное формирование ИС, постепенно приобретающей черты зрелости. В крови начинает постепенно снижаться абсолютное и относительное количество лимфоцитов. Уровни сывороточных IgM и IgG приближаются к нормальным

значениям у взрослых, но уровень IgA, все еще остается более низким.

Сохраняющаяся недостаточность мукозального иммунитета способствует высокой восприимчивости к инфекциям. Острые респираторные инфекции (ОРИ) у детей могут возникать до 10 раз в год. Однако важно помнить, что частые обострения так называемых «простудных заболеваний или ОРВИ» у ребенка не всегда являются показателями недостаточности иммунитета, и требуется обязательное обследование для верификации диагноза, а необоснованное назначение или самостоятельный прием иммуностропных препаратов может привести к дисфункциям ИС.

Особенностью старшего школьного возраста (12–15 лет) является то, что созревание и повышение функциональной активности ИС протекает на фоне бурной гормональной перестройки. Более того, начавшаяся повышенная секреция половых гормонов может служить причиной супрессии клеточных механизмов иммунитета. В этом возрасте дети и подростки впервые могут приобретать вредные привычки (курение, алкоголь и др.), что негативно отражается на формировании и функциональной активности ИС.

У лиц пожилого и старческого возраста в ИС отмечаются: снижение количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+, CD4+; снижение количества В-лимфоцитов, определяемых по маркеру CD19+; снижение аффинности анти-ОАД (общая антигенная детерминанта) антител; снижение функциональной гемолитической активности комплемента; повышение сывороточного уровня IgA; повышение циркулирующих иммунных комплексов и др. [6–8].

Здоровый человек при нормальном функционировании ИС способен самостоятельно справиться с различными инфекциями, болезнями и негативными воздействиями ОС. Больному же человеку требуется включение всех адаптивных механизмов, необходимых для борьбы не только с различными болезнями, но и трудностями, обусловленными неблагоприятным влиянием факторов ОС.

Дисфункции ИС как врожденного, так и приобретенного механизма характеризуются дефицитом способности распознавать, удалять из внутренней среды организма и запоминать агенты чужеродной генетической природы: инфекции

(бактерии, вирусы, грибы), химические и другие агенты.

В механизме формирования ВИН особо важное значение имеют:

- тотальная или избирательная гибель клеток ИС, например, при воздействии химических факторов, ионизирующей радиации, введении цитотоксических ЛС и т.п.;
- дефекты функций иммунцитов. Эта группа ВИН встречается наиболее часто. Механизмы их формирования практически не изучены.
- несбалансированное преобладание активности регуляторных клеток и супрессорных факторов [2, 9, 10].

Дисфункции ИС, в частности ВИН, являются наиболее частой причиной формирования более тяжелого клинического течения и ухудшения прогноза при различных заболеваниях.

ВИН характеризуется расстройством функционирования ИС, обусловленного нарушением процессов дифференцировки, пролиферации и адаптации клеток ИС, не связанных с генетическими дефектами. ВИН развивается на фоне ранее нормально функционирующей ИС и может появляться в любом возрасте [2, 4, 5, 9].

В практическом здравоохранении ВИН представляет большую медико-социальную проблему. Это обусловлено тем, что ВИН составляет чисто клиническое понятие, и такой диагноз в МКБ не существует (кроме СПИДа).

Отсутствие официального диагноза ВИН приводит к гипо- и гипердиагностике этих состояний, порождает множество мифов о вторичных ИДС (от полного отрицания таких состояний до гипердиагностики), а также является причиной отсутствия унифицированных подходов к их терапии, в том числе – иммуномодулирующей.

Тем не менее игнорировать проблему ВИН в будущем не только не удастся, но ее значимость с каждым годом будет возрастать. Уже сегодня у трети пациентов с часто рецидивирующими ИВЗ, протекающими с осложнениями, отсутствие достаточного клинического эффекта обусловлено наличием ВИН.

ВИН встречается в клинике значительно чаще, чем первичные ИДС (ПИДС), но реже диагностируется. Более того, ВИН является междисциплинарной проблемой и встречается в практике врача первичного звена любой специальности. Мы

можем сколь угодно часто и много рассуждать о несовершенстве службы клинической иммунологии, отсутствии единых подходов к терминологии и классификации ВИН и иммуномодуляторов (ИМ), несовершенстве критериев для назначения иммуномодулирующей терапии (ИМТ), но практическому врачу необходимо сегодня и сейчас решать эти проблемы.

В связи с этим к одним из актуальных проблем в клинической иммунологии, особенно в педиатрии, относятся верификация ВИН при заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы и обоснование показаний и противопоказаний к назначению ИМТ.

Важнейший клинический признак ВИН – повышенная инфекционная заболеваемость, обусловлена: снижением количества и функциональной активности клеток ИС; нарушением процессов их дифференцировки, пролиферации и адаптации; нарушением медиаторного взаимодействия.

КАКИЕ ЖЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОГУТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О НАЛИЧИИ ИЛИ ФОРМИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТА ВИН?

Предположение о возможном наличии у больного ВИН основывается на результатах анализа комплексного обследования, включающего: подробный сбор анамнеза жизни, анализ истории болезни, оценку клинических проявлений заболевания, результатов клинико-лабораторного и иммунологического (если для этого имеются показания) обследования [10].

Грамотно собранный анамнез и изучение медицинской документации позволяют выявить клинико-лабораторные проявления ВИН: наличие генетического дефекта; повышенной инфекционной заболеваемости; торпидность к проводимой адекватной стандартной терапии; наличие субфебрилитета, лимфоаденопатии (при исключении соответствующих патологий); изменения лабораторных показателей, соответствующих нозологической форме заболевания и др. (таблица).

К особенностям и сложностям ВИН относятся отсутствие специфических и стабильных нарушений в иммунограмме, более того, они вообще могут отсутствовать. Однако это может быть связано с

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика ВИН

Характерный признак	Вторичная иммунная недостаточность
Наличие генетического дефекта	Отсутствует
Восприимчивость к инфекциям	Характерны повторные не осложненные локальные инфекции (так называемые ДБ и ЧБД, рецидивирующий фурункулез). Частые обострения хронических воспалительных заболеваний (ХВЗ) различной этиологии (бактерии, грибы, вирусы) и локализации (ВДП, НДП, урогенитальный тракт, кожа и др.). Частые ОРВИ (как правило, более 6 раз в год у взрослых и 10 раз у детей), рецидивирующие герпес-вирусные и другие инфекции. Хронические инфекции чаще моноочаговые (средний отит, синусит, конъюнктивит, остеомиелит и др.). Обострения инфекций провоцируются внешним контактом и связаны с патогенной флорой.
Время и возраст проявления иммунной недостаточности	Зависит от действия провоцирующего фактора.
Лечение	Устранение провоцирующего фактора. Своевременное проведение адекватной терапии и контроля за симптомами сопутствующих заболеваний.
Иммуномодулирующая терапия	Назначается наиболее часто; при соблюдении показаний к назначению и адекватных методов проведения – эффективна.
Наличие иммунологических нарушений	Возможны: снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке крови, снижение функциональной активности фагоцитов, комплемента, продукции интерферонов, аффинности АТ к ОАД бактерий, дисбаланс синтеза цитокинов Th1- и Th2-клетками и др. Изменения в иммунном статусе могут отсутствовать, нередко имеют случайный характер, часто невоспроизводимы в повторных исследованиях, глубина дефектов незначительна (менее 20% от нормы). Для назначения исследования иммунного статуса необходимы веские показания, после консультации иммунолога.
Отдаленный прогноз	Как правило, благоприятный, нередко отмечается спонтанное улучшение/выздоровление.

тем, что на современном уровне нам неизвестны все возможные нарушения в ИС при ИН. Более того, некоторые показатели, которые сегодня мы оцениваем как проявление ВИН, в действительности являются проявлением врожденных дефектов ИС – ПИДС.

Тем не менее на первом этапе практическому врачу любой специальности для лабораторной диагностики ВИН рекомендовано использовать простые, доступные для любого медицинского учреждения, но в то же время информативные методы, например гемограмма (в которой, в частности, можно выявить снижение содержания фор-

менных элементов периферической крови и т.п.), определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (снижение содержания IgA, IgM, IgG в сыворотке) и др.

Поскольку повышенная инфекционная заболеваемость характерна и для ПИДС, и для ВИН, пациентам с признаками ИН рекомендуется консультация врача аллерголога-иммунолога, который определит необходимость исследования ИС, какие конкретно показатели следует исследовать (показатели фагоцитоза, уровень Ig в сыворотке, интерферон (ИФН), система комплемента и т.п.) и назначит адекватные методы лечения.

Основные усилия врача при лечении различных заболеваний направлены на оптимизацию этиотропной терапии, нормализацию сниженных функций иммунитета (иммунотропная терапия) и профилактику осложнений.

Имунотропная терапия включает специфические и неспецифические методы регуляции иммунного ответа с использованием препаратов химической или биологической природы, обладающих способностью восстанавливать нарушенный иммунный ответ [2, 4, 5, 9, 10, 11].

Специфические методы направлены на регуляцию иммунного ответа в отношении только определенного антигена или конкретных групп антигенов. К ним относятся вакцинация, введение специфических иммуноглобулинов и сывороток, специфическая адаптивная клеточная иммунотерапия.

Неспецифические методы направлены на неспецифическую коррекцию дисфункций ИС путем включения иммуномодуляторов (ИМ).

Учитывая большую актуальность, клиническую значимость иммуномодуляторов и ответственность врача при их назначении в практическом здравоохранении, особое значение приобретают вопросы обоснованности их назначения в клинике и практике врача первичного звена, особенно, в педиатрии.

При любых заболеваниях, протекающих в сочетании с проявлениями ВИН, врач должен ответить на три основных вопроса:

- Имеется ли необходимость включения ИМ в комплексную терапию?
- Как правильно выбрать иммуномодулятор?
- Нужно ли использовать ИМ для профилактики заболеваний?

Если человек здоров, а заболевания возникают не часто и протекают «обычно», без осложнений, необходимости в назначении ИМ нет.

Объективными показаниями к назначению иммуномодуляторов являются:

- наличие клинических признаков ВИН, которые были представлены выше;
- профилактика инфекций и восстановление иммунного ответа после радио- и химиотерапии у онкологических больных;
- профилактика инфекций и восстановление функций иммунитета у ЧДБ лиц, подвергающихся постоянному воздействию малых доз радиации или химических факторов (работни-

ки химических предприятий, АЭС и население, проживающее вблизи расположения этих предприятий и т.п.);

- септические состояния;
- перед проведением аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у лиц с аллергическими заболеваниями (АЗ) в сочетании с ВИН, затрудняющих проведение специфического лечения и др.

Сложность проблемы назначения ИМТ заключается в том, что в клинике отсутствуют унифицированные подходы к назначению ИМ [5,10-12].

Основными целями включения ИМ в комплексную терапию заболеваний являются:

- повышение эффективности этиотропной противомикробной терапии;
- увеличение длительности ремиссии и снижение частоты обострений (и госпитализаций) при хронических рецидивирующих ИВЗ;
- профилактика инфекционных осложнений при использовании иммуносупрессивной терапии у лиц групп риска по ВИН.

В настоящее время фармрынок перенасыщен ЛС с иммуностимулирующими или иммуномодулирующими эффектами. Их количество исчисляются сотнями и ежегодно растет, что создает большие проблемы для практического врача при выборе необходимости и необходимого для конкретного пациента ИМ. Негативную роль играют и средства массовой информации, нередко искажающие информацию об ИМ, что способствует повышению частоты ошибок и неадекватного их применения в клинике [12].

В основе подбора патогенетически обоснованного ИМ и тактики проведения ИМТ лежит оценка особенностей и выявление ведущего звена в нарушениях функций ИС. Подбор конкретного ИМ должен осуществляться на основании особенностей его строения, свойств, механизма действия, направленного на восстановление иммунной защиты из-за нарушенного иммунного ответа.

ИС осуществляет защиту организма от негативного влияния повреждающих факторов с помощью реакций врожденного или естественного приобретенного (адаптивного, специфического) иммунитета.

Реакции врожденного иммунитета осуществляются через различные клеточные элементы (макрофаги, дендритные клетки (ДК), нейтрофи-

лы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, НК-клетки, НКТ-клетки, некоторые негемопоэтические клетки) и через гуморальные факторы (естественные АТ, цитокины, комплемент, катионные противомикробные пептиды, лизоцим и др.).

Приобретенный или адаптивный (антигенспецифический) иммунитет осуществляет работу на более высоком уровне. При этом к конкретным антигенам вырабатываются АТ и созревают клоны клеток памяти только к этим конкретным АГ (бактерии, вирусы, грибы, аллергены и т.п.).

ИМ должны воздействовать и восстанавливать именно нарушенные реакции иммунитета [2, 4, 5, 9-11].

В настоящее время наблюдается рост причин и факторов, способствующих снижению защитных функций иммунитета и уменьшается число факторов, восстанавливающих нормальный иммунный ответ.

К факторам, способствующим развитию ВИН у детей и взрослых, относятся: экологические; нерациональное питание; гиповитаминоз; возрастные изменения (незрелость и старение ИС); стресс острый и хронический; полипрагмазия и бесконтрольный прием медикаментов (антибактериальных, противовирусных, гормональных, иммуностимуляторов и других препаратов); хронические рецидивирующие ИВЗ (вирусные, бактериальные, грибковые) и др.

Механизм формирования ВИН при рецидивирующих вирусных инфекциях обусловлен особенностями свойств вирусов: тропность к иммунокомпетентным клеткам (лимфоцитам и макрофагам), подавление функциональной активности лимфоцитов и макрофагов, подавление способности к синтезу цитокинов, АТ, разрушению клеток-мишеней, подавление способности макрофагов к поглощению и перевариванию чужеродных антигенов и др. [13–16].

При рецидивирующих бактериальных инфекциях формирование ВИН обусловлено способностью бактерий снижать: поглотительную активность фагоцитов при бактериальных процессах (преимущественно при генерализованных инфекциях), бактерицидную активность фагоцитов крови (при длительных бактериальных инфекциях), активность системы комплемента, его отдельных компонентов, уровня пропердина. Снижение бактерицидности приводит к вторично-

му инфицированию слизистых и кожи (стафилококком, кишечной палочкой, грибами *Aspergillus*, *Candida* и др.), кроме того, ряд бактерий (стафилококки, стрептококки, сальмонелла, иерсинии, менингококки и др.) могут размножаться внутри фагоцитирующих клеток. Это является одной из основных причин возникновения затяжных и хронических форм бактериальных инфекций, длительного бактерионосительства [13–17].

Рецидивирующие грибковые инфекции (слизисто-кожные, висцеральные микозы и др.) способствуют формированию недостаточности Т-клеточного звена иммунитета и/или снижению функциональной активности фагоцитирующих клеток, приводящих, в конечном итоге, к развитию ВИН.

Следует обратить внимание на то, что в остром периоде заболевания могут наблюдаться изменения в ИС, которые, как правило, соответствуют и отражают стадию и степень тяжести настоящей болезни, а не являются показателем проявления ВИН (и назначения ИМ).

К периоду клинического выздоровления показатели ИС у таких пациентов нормализуются. Однако в случае формирующейся ИН восстановление показателей иммунитета может затянуться на месяцы, а заболевание приобретает затяжной характер, склонность к рецидивам, торпидность к проводимой терапии, т.е. к формированию ВИН, требующей коррекции проводимой терапии, в частности включения в комплексную терапию ИМ.

К основным преимуществам ИМ относятся [13, 14]:

- большинство ИМ не обладают этиотропной активностью и не оказывают непосредственного воздействия на микроорганизмы, но они позволяют обойти проблему развития резистентности. Сегодня развитие резистентности к антибиотикам, противовирусным, противогрибковым и другим ЛС составляет огромную проблему для здравоохранения многих государств;
- ИМ позволяют повысить эффективность комплексной терапии и добиться достаточного клинического эффекта у пациентов с ослабленным иммунитетом (группы риска по ВИН), у которых традиционные ЛС были неэффективны;
- некоторые ИМ, наряду с иммуномодулирующим эффектом, обладают потенциалом широкого спектра действия: противовирусный и про-

тивогрибковый, а также антибактериальный, например, интерфероны, синтетические ИМ.

Особенности химического строения и механизмов действия ИМ на различные звенья иммунного ответа легли в основу современной классификации ИМ [4, 5, 9, 10, 17, 18].

Совершенно очевидно, что в рамках одного обзора осветить все проблемы ВИН и назначения ИМ практически невозможно, мы подробнее остановимся лишь на некоторых из них, которые имеют хорошую исследовательскую и доказательную базу и много лет эффективно используются в клинике. Несомненно, будут появляться другие, может быть, более эффективные и безопасные ИМ, но это – в будущем.

В настоящее время в клинической практике чаще используются три группы ИМ, различающиеся строением и механизмами действия: экзогенного происхождения, эндогенного происхождения и группа химически чистых, синтетических ИМ.

Среди современных экзогенных иммуномодуляторов наиболее часто используются препараты, представляющие рибосомы (например, рибомунил), лизаты (в частности, бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, имудон и др.) бактерий или их синтетические аналоги (глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) – ликолипид);

Группа ИМ эндогенного происхождения включает:

- иммунорегуляторные пептиды тимического и костномозгового происхождения;
- ИМ из группы цитокинов.

Иммуномодуляторы из группы химически чистых, синтетических, среди которых выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные.

ЭКЗОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Назначение экзогенных ИМ рекомендовано при нарушениях Т-клеточных и макрофагально-моноцитарных реакций, клинически проявляющихся рецидивирующими ИВЗ, гнойно-воспалительными процессами и т.п.

В основе механизма действия экзогенных ИМ лежит стимуляция функциональной активности фагоцитов, усиление фагоцитоза и внутриклеточного киллинга поглощённых бактерий, повышение продукции провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и кле-

точного иммунитета и др. Это опосредованно может приводить к усилению продукции антител, активации образования АГ-специфических Т-хелперов и Т-киллеров и достижение клинического эффекта.

Клинико-иммунологическая эффективность ИМ бактериального происхождения (рибомунил, бронхомунал, имудон, ИРС-19, бронховаксом и др.) широко представлена в медицинской печати [9,17-23].

Известно, что одной из основных причин частого возникновения ОРВИ и более тяжелого течения ИВЗ, особенно у детей, является несостоятельность системы местной защиты – мукозального иммунитета, обеспечивающего защиту от проникновения патогенных микроорганизмов в организм человека. Для активации мукозального иммунитета применяются ИМ местного действия.

В патогенезе ИМ местного действия особую роль имеют такие их способности, как:

- увеличение числа антител-продуцирующих клеток в слизистой оболочке, приводящего к усилению гуморального иммунного ответа;
- индукция синтеза антиген-специфических секреторных антител;
- формирование на слизистых защитной пленки из секреторных иммуноглобулинов;
- стимуляция процессов фагоцитоза и презентации антигена;
- усиление продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.);
- способность развивать адьювантный эффект.

В настоящее время среди ИМ местного действия наиболее часто применяются:

- бактериальные лизаты: лизаты бактерий *Candida albicans*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Fusobacterium nucleatum subsp.*, *Klebsiella pneumonia subsp. Pneumoni. Nucleatum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactus*, *Streptococcus pyogenes groupe A*, *Streptococcus sanguis*, *Staphylococcus aureus subsp. Aureus* (ИРС-19, имудон и др.) [24–27];
- полимерные: Азоксимербромил (Полиоксидоний, ПО) [28, 29] и другие.

Особенно предпочтительны местные ИМ у детей и у пациентов пожилого и старческого возраста.

Как указано выше, среди современных экзогенных ИМ наиболее часто используются препараты, представляющие синтетические аналоги бактерий, в частности – глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), торговое название – Ликопид.

Синтетический ИМ ГМДП является аналогом минимального биологически активного фрагмента пептидогликана клеточной стенки Gr(+) & Gr(-) бактерий. Он был выделен в Институте биоорганической химии АН СССР в 1975 году, имеет большую доказательную базу и уже много лет успешно применяется в клинике. ГМДП (Ликопид) используется не только у взрослых, но и в педиатрии, в том числе в неонатологии, что, безусловно, относится к его достоинствам.

Клинико-иммунологическая эффективность ГМДП доказана в тестах *in vivo* и *in vitro* [30–35]. Попадая внутрь клеток, ГМДП связывается с рецептором NOD2, который является молекулярной мишенью для ликопида в ИС и активирует фактор транскрипции NFκ-B, индуцирующий продукцию цитокинов воспаления (ИЛ-1, ФНО-α, ИФН-γ, КСФ, ИЛ-12).

К настоящему времени накоплен большой опыт эффективного клинического применения ГМДП у детей и взрослых при различных заболеваниях, сопровождающихся часто рецидивирующими ИВЗ с клиническими проявлениями ВИН [30–35].

Во всех исследованиях показана клиническая эффективность ГМДП при использовании различных схем (старая схема по инструкции до 2011 года, стандартная схема по инструкции с ноября 2011 года и оптимизированная схема, применяемая до настоящего времени), и достоверная нормализация иммунологических показателей.

Клиническая эффективность ГМДП характеризовалась: сокращением длительности заболеваний, уменьшением частоты осложнений, в том числе инфекционной этиологии, повышением эффективности этиотропной терапии (антибактериальных и противовирусных препаратов), снижением частоты рецидивов.

Динамика иммунологических показателей в группах пациентов, получавших ГМДП (Ликопид) характеризовалась: нормализацией сниженных до исследования показателей CD3+, CD4+ лимфоцитов, повышением уровня IgA в сыворотке, нормализацией концентрации активированных Т-лим-

фоцитов (CD25+, CD3+HLA-DR+), снижением или отсутствием динамики уровня IgE у пациентов, имевших изначально повышенный уровень IgE до исследования [30–35].

ЭНДОГЕННЫЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

Эндогенные ИМ включают препараты из группы иммунорегуляторных пептидов тимического и костномозгового происхождения и цитокины.

Показаниями для назначения эндогенных ИМ служат наличие преимущественных нарушений Т-клеточных иммунных реакций, нарушения синтеза и продукции антител, следствием которых являются часто рецидивирующие ИВЗ, торпидные к традиционным методам терапии.

Наиболее изучены и часто назначаются эндогенные ИМ из группы иммунорегуляторных пептидов тимического происхождения: Т-активин, тималин, тимоптин и др., тимоген, вилон, тимодепрессин, бестим, неоген и др.

Основные фармакологические эффекты ИМ тимического происхождения обусловлены их способностью к усилению поглощения и гибели захваченных лейкоцитами бактерий, к усилению продукции лимфоцитами IL-2, продукции ФНО, стимуляции *in vitro* образования IgG, IgA, IgM, и др. В связи с этим ИМ тимического происхождения нашли применение в комплексной терапии рецидивирующих ИВЗ различной этиологии и локализации, протекающих в сочетании с признаками ВИН [36].

В случаях преимущественного нарушения синтеза и продукции антител эффективны иммунорегуляторные пептиды костномозгового происхождения: миелопид, серамил, бивален и др. [37]. Основной мишенью ИМ костномозгового происхождения в организме являются В-лимфоциты. Эта группа ИМ обладает способностью усиливать общую митотическую активность клеток костного мозга и их дифференцировку в сторону зрелых В-лимфоцитов, усиливать дифференцировку костномозговых клеток в сторону зрелых Т-лимфоцитов, гранулоцитопоз и функциональную активность фагоцитов, экспрессию пан-В-клеточных антигенов, HLA-DR-антигенов, снижать экспрессию ранних В-клеточных маркеров (Sc-1 антигена). Миелопид у детей не применяется (убедительные данные отсутствуют).

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГРУППЫ ЦИТОКИНОВ

При рецидивирующих инфекциях различного генеза (в том числе вирусного), протекающих в сочетании с клиническими проявлениями ВИН, патогенетически обоснованным является применение ИМ из группы цитокинов, представляющих белки активированных клеток ИС и обеспечивающие межклеточные взаимодействия. К цитокинам относятся интерлейкины (IL), интерфероны (ИФН), индукторы интерферонов (амиксин, циклоферон и др.), колониестимулирующий фактор (КСФ), фактор некроза опухоли (ФНО) и др.

Интерлейкины. Среди IL выделяют препараты естественного происхождения (Лейкинферон, Суперлимф и др.) и рекомбинантные (Ронколейкин, Беталейкин, Лейкомакс, Нейпоген и др.). Примером рекомбинантной формы IL-2 человека является Ронколейкин, механизм действия которого обусловлен способностью препарата стимулировать пролиферацию, дифференцировку, активацию Т-киллеров, НК-клеток, В-лимфоцитов, что способствует усилению антибактериальной, противовирусной, антигрибковой активности.

Беталейкин представляет рекомбинантную форму IL-1 человека, который обладает способностью индуцировать синтез КСФ, стимулировать пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активацию лейкопоэза.

Интерфероны. По способу получения выделяют природные (или естественные) и рекомбинантные ИФН. Природные ИФН получают из культуры клеток лейкоцитов человека, стимулированных вирусами. Рекомбинантные (генно-инженерные) ИФН продуцируются бактериями, в геном которых встроен ген ИФН. Отличительной особенностью рекомбинантных ИФН является то, что они получены вне организма человека, что значительно удешевляет производство ИФН и исключает вероятность передачи какой-либо инфекции от донора.

В России зарегистрированы ряд лекарственных форм ИФН с иммуномодулирующим эффектом для применения пер ос, местного, наружного и ректального использования: интерферон альфа-2b (Виферон), Реаферон – ЕС-Липинт, Кипферон, Инфагель, Гриппферон, Герпферон, Офтальмферон и др.

ИФН с иммуномодулирующим эффектом, предназначенные для лечения рецидивирующих, хронических ИВЗ, сопряженных с ВИН, должны соответствовать следующим требованиям:

- возможность применения в любом возрасте при различных заболеваниях любой стадии и степени тяжести болезни;
- совместимость с другими ЛС (антибактериальные, противовирусные, противогрибковые средства, сердечно-сосудистые и другие);
- возможность использования у больных с АЗ;
- возможность использования у беременных.

Этим требованиям соответствует $\alpha 2b$ ИФН (Виферон) рекомбинантный человеческий с комплексом антиоксидантов, полученный при помощи современных технологий (генная инженерия) без использования компонентов крови. Внутри обычной клетки *E. coli* специальным способом помещается плаزمид рSX50, которая, находясь внутри клетки, начинает вырабатывать рекомбинантный лейкоцитарный альфа-2b ИФН, по своим характеристикам абсолютно идентичный ИФН, вырабатываемому в норме человеческим организмом.

Фармакокинетика $\alpha 2b$ ИФН при ректальном введении близка по профилю к парентеральному введению. При этом, при ректальном введении даже высоких доз $\alpha 2b$ ИФН, антиинтерфероновые антитела не появляются. Включение комплекса витамина Е и аскорбиновой кислоты в состав Виферона является научно обоснованным для применения в комплексной терапии вирусных инфекций и заболеваний респираторного тракта (грипп, ОРВИ, ЛОР-патология и др.) у детей и взрослых [36–38].

$\alpha 2b$ ИФН рекомбинантный человеческий с комплексом антиоксидантов (Виферон) обладает комбинированными свойствами: этиотропным и иммуномодулирующим эффектом, что определяет выбор его включения в комплексную терапию больных с частыми сезонными ОРВИ. Следует отметить, что у детей в возрасте от периода новорожденности, включая недоношенных, до 3-х лет при вирусных инфекциях применяется преимущественно Виферон [36–38].

Индукторы ИФН стимулируют образование эндогенного ИФН, которые оказывают более длительный эффект и, в отличие от экзогенного ИФН, не угнетают выработку собственных аутологичных ИФН [39].

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ ИЗ ГРУППЫ ХИМИЧЕСКИ ЧИСТЫХ, СИНТЕТИЧЕСКИХ

Химически чистые, синтетические ИМ, несомненно, имеют ряд преимуществ. Прежде всего, при химическом синтезе в молекулу ИМ закладывают те свойства, которые хотят получить. Химически синтезированные ИМ отличаются чистотой.

ИМ биологического происхождения, конечно, обладают изначально присущими им иммуностимулирующими свойствами, но содержат балластные примеси и другие патогенные факторы, что может являться причиной развития побочных реакций (например, аллергических реакций).

Химически чистые ИМ, однозначно, более безопасны. Эту группу препаратов также можно рассматривать как экзогенные ИМ, так как они синтезируются путем направленного синтеза.

К низкомолекулярным химически чистым ИМ относятся: Аминодигидрофталазиндион натрия, 5-амино-2,3-дигидро-1,4-фталазиндион натрия (Галавит), Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат (Гепон), Глутамил-Цистеинил-Глицин динатрия (Глуто-ксим), Гистидин-глицин-валин-серин-глицин-гистидин-глицин-глутамин-гистидин-глицин-валин-гистидин-глицин (Аллоферон), Пидотимод (имунорикс) – синтетический дипептид, стимулирующий активность факторов врожденного и приобретенного иммунного ответа многие другие [40–46].

К высокомолекулярным ИМ относится азоксимера бромид (Полиоксидоний, ПО), обладающий комплексным действием: иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным и детоксицирующим [47].

Имуномодулирующая активность азоксимера бромида опосредуется через стимуляцию Т-клеточного ответа, активацию фагоцитоза и антителообразования.

Особенности иммуномодулирующего эффекта азоксимера бромида следующие.

ПО активирует синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО только при исходно пониженных уровнях их продукции, на исходно высокий уровень он не влияет или несколько понижает их продукцию, что исключает минимальную возможность гиперактивации ИС.

Стимуляция иммунитета с помощью ПО не истощает резервных возможностей кроветворной системы. Разовое или курсовое применение Азоксимера бромида для стимуляции иммунных реакций здорового организма с нормальными показателями иммунного статуса не приводит к изменению клеточного состава периферической крови.

Стимулируя иммунные реакции, азоксимера бромид не нарушает естественных механизмов их торможения (нормально происходит как формирование, так и функционирование уже сформировавшихся Т-супрессоров).

В отсутствие антигенного стимула азоксимера бромид не вызывает множественных циклов клеточных делений В- и Т-лимфоцитов. ПО стимулирует защитные иммунные реакции, усиливая продукцию антител классов IgG, IgA, IgM. Но при аллергических заболеваниях атопического фенотипа азоксимера бромид снижает продукцию IgE-антител. Таким образом, ПО усиливает иммунную защиту от инфекций, но не влияет (не усиливает) аллергическую реакцию [48]. Азоксимера бромид не обладает гистамин-высвобождающей активностью *in vitro*.

В экспериментах, при инкубации базофилов с азоксимера бромидом, даже при высоких концентрациях ПО высвобождение гистамина было существенно ниже уровней положительных контролей (анти-IgE и ионофор A23187). Только при превышении дозы ПО (при перерасчете на человека весом 70 кг), в 10000 раз отмечался эффект гистаминолиберации. Эти данные объясняют отсутствие побочных реакций и свидетельствуют о высокой безопасности применения ПО в клинической практике [49].

Азоксимера бромид стимулирует синтез ИФН- γ и увеличение его содержания в сыворотке крови, увеличение числа Th1-клеток, являющихся главными продуцентами ИФН- γ при развитии адаптивного иммунного ответа. ИФН- γ , синтезируемый Th1-клетками, подавляет функциональную активность Th2-клеток и, следовательно, тормозит образование IgE-антител [50].

Азоксимера бромид, являясь химически чистым препаратом, хорошо переносится, сочетается с любыми ЛС, не несет на себе чужеродной антигенной нагрузки, не содержит растительных компонентов, поэтому может применяться даже у паци-

ентов, страдающих различными формами аллергопатологии, аутоиммунной и онкопатологией.

Врач может назначить азоксимера бромид в комплексной терапии любого заболевания и любому пациенту с клиническими проявлениями ВИН.

В практическом здравоохранении были установлены как клинический (в комплексной терапии), так и профилактический эффект применения ПО у ЧБД [47–50].

Азоксимера бромид имеет большую доказательную базу в тестах *in vivo* и *in vitro* [51–53], подтверждающую высокую клинико-иммунологическую эффективность у детей и взрослых при различных методах доставки препарата (местное, внутримышечное, внутривенное). Более того, его клиническая и профилактическая эффективность подтверждается проводимыми пострегистрационными исследованиями.

В частности, в недавнем исследовании (2016 год, Словения, многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное рандомизированное клиническое исследование) были получены и подтверждены данные о высокой безопасности и клинической эффективности ПО (таблетки, 12 мг) при лечении ОРВИ у детей от 3-х до 14 лет.

ПРИ ДЕФЕКТАХ В ГУМОРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ ИММУНИТЕТА ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ – ВНУТРИВЕННЫМИ ИММУНОГЛОБУЛИНАМИ (ВВИГ)

Кратность введения ВВИГ и дозы зависят от особенностей клинического течения заболевания, степени тяжести и исходного уровня иммуноглобулинов.

Наиболее широко используются стандартные ВВИГ, содержащие IgG или обогащенные, которые содержат все три класса иммуноглобулинов.

При тяжелых системных воспалительных заболеваниях, включая сепсис, введение ВВИГ является единственным доказанным в многоцентровых исследованиях эффективным методом иммунокоррекции, повышающим выживаемость. Стандартный режим введения ВВИГ предполагает трехдневный курс [10]. Суммарные дозы ВВИГ определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести болезни и иммунного статуса (содержания иммуноглобулинов). Чрезвычайно

важно начать своевременное введение ИГ, от этого может зависеть жизнь пациента. Наиболее подробно тактика проведения терапии ВВИГ представлена в клинических рекомендациях для врачей первичного звена: Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М., 2015.

НАЗНАЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ИМ при АЗ назначаются только в тех случаях, когда в течении АЗ важную роль играет инфекционный компонент и отмечается снижение противоинфекционного иммунитета. В частности, когда АЗ протекает в сочетании с рецидивирующими ИВЗ (хронический гнойно-обструктивный бронхит, хронический гнойный гайморит, слизисто-кожный кандидоз, рецидивирующая герпетическая инфекция и др.), а также при невозможности проведения АСИТ в связи с частыми респираторными инфекциями (РИ) [54–56].

ЧТО НЕ ДОЛЖЕН ДЕЛАТЬ ВРАЧ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА?

Иммуномодуляторы не должны назначаться здоровым лицам для профилактики мифических инфекций.

Нельзя назначать ИМ при отсутствии клинических проявлений ВИН.

Иммуномодуляторы не должны подбираться на основании тестов *in vitro*, которые не информативны.

Иммуномодуляторы назначаются не вместо, а вместе с этиотропной терапией.

Больной с признаками ВИН подлежит наблюдению врачей первичного звена (педиатр, терапевт, ЛОР-врач и др.), консультации аллерголога-иммунолога.

Если подтверждено наличие ВИН, врачу следует определить показания к назначению иммуномодулирующей терапии, выбрать схему и продолжительность иммуноотропной терапии и выбрать схему контроля иммунологических маркеров, позволяющих оценить эффективность лечения.

За 2–3 недели до сезонных вспышек инфекций, для пациентов с признаками ВИН рекомендовано проведение диспансеризации с целью контроля за адекватностью терапии сопутствующей

щих заболеваний и, при необходимости, коррекция терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2013. 528 с.
2. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: Геотар-Медиа, 2010. 752 с.
3. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Дианова Д.Г. Особенности иммунологических и генетических нарушений человека в условиях дестабилизации среды обитания. Пермь. Пермский нац. исслед. политехн. ун-т. 2016. 300 с.
4. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология. 1999. № 1. С. 46–51.
5. Иммунопатология и аллергология. Алгоритмы диагностики и лечения // Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, И.С. Гуцин и др. М.: Геотар-Медиа, 2003. 112 с.
6. Мастернак Ю.А. Особенности клинико-иммунологической характеристики вторичной иммунной недостаточности у пожилых людей и перспективы иммуномодулирующей терапии : Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
7. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В., Аршинова С.С. Особенности иммунного статуса лиц пожилого возраста / Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии. М.: ВИНТИ, 2002. 94 с.
8. Мазуров Д.В., Мастернак Ю.А., Пинегин Б.В. Возрастные изменения Т-лимфоцитов человека, несущих маркеры CD45RO и HLA-DR // Иммунология. 2002. №5. С. 268–271.
9. Иммунотерапия: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп./ под ред. Р.М.Хаитова, Р.И.Атауллаханова, А.Е. Шульженко. ГЭОТАР-Медиа, 2018. 768 с.
10. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации /под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2015. 91 с.
11. Ярцев М.Н., Яковлева К.П., Плахтиенко М.В. Клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей и подходы к иммуномодулирующей терапии // Consilium Medicum. Педиатрия : прил. 2006. № 1. С. 9–15.
12. Козлов И.Г. Критический взгляд на рынок иммуномодуляторов в России // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. №4. С. 94–100.
13. Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Immunomodulation National Academy of Sciences. 2006. USA. ISBN: 0-309-65490-4. 103 pages.
14. Degne M. Interaction between viral and bacterial infection in the respiratory tract // Scand. J. Infect. Dis. suppl. 1986. Vol. 49. P. 140–145.
15. Рабсон А., Ройтт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. М.: Мир, 2006. 320 с.
16. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1989. 343 с.
17. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы. Основные принципы их применения // Иммунология. 2000. № 5. С. 4–7.
18. Баранова И.Д., Снимщикова И.А. Эффективность бактериальных иммуномодуляторов у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта / Ученые записки. Том 2. Здравоохранение. Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии / под ред. И.А.Снимщиковой, С.М. Юдиной. Орел, 2004. С. 21–25.
19. Опыт применения рибомунила / Н.В.Хорошилова, Н.Ф.Снегова, Н.И. Ильина и др. // Иммунология. 2001. №4. С. 37–41.
20. Современные подходы к ведению больных детей с острым стенозирующим ларинготрахеитом с применением иммунокорректирующей терапии / М.С.Сокурова, Ф.П. Романюк и др. // Детские инфекции. 2011. №1. С. 45–52.
21. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуностропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // Лечащий врач. 1998. № 4. С. 46–51.
22. Местный иммуномодулятор ИРС19 в комплексной терапии ОРЗ / О.В.Кладова, В.Ф.Учайкин, Е.Д. Демина и др. // Детские инфекции. 2006. № 3. С. 51–55.
23. Учайкин В.Ф. Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитами на фоне ОРВИ // Детские инфекции. 2005. №1. С. 64–65.
24. Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. Иммунные реакции небных миндалин при хроническом

- тонзиллите и возможности иммунной реабилитации Имудоном // Вестник оториноларингологии. 2012. №6. С.66–69.
25. Новые пути влияния на местные факторы защиты у детей с патологией лимфоузлов / В.П. Вавилова, О.С. Чернюк, Т.А. Караульнова и др. // Лечащий врач. 2011. № 6. С.1-4.
 26. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония / А.А. Михайленко, О.С. Макаренко, О.А. Самошнина др. // Иммунология. 2005. № 4. С. 215–217.
 27. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония / А.А. Михайленко, О.С. Макаренко, О.А. Самошнина др. // Иммунология. 2005. № 4. С. 215–217.
 28. Серков И.Л., Серкова Н.А., Кулаков А.В. Профилактика сезонной заболеваемости у взрослых Ликопидом // Иммунология. 2000. № 3. С. 62-63.
 29. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации / Т.И. Немировская, В.П. Ковтун, М.В. Абрамцева и др. // Биопрепараты. 2014. №3. С. 19–26.
 30. Маркова Т.П. Бактериальные лизаты в практике врача-педиатра // Вопросы практической педиатрии. 2013. Т. 8, №2. С. 35–40.
 31. Мановицкая А.В., Марова Е.И., Шульженко А.Е. Использование иммуномодуляторов Полиоксидония и Ликопида у больных эндогенным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита // РАЖ. 2007. Т. 15, №11 (292). С. 905–910.
 32. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Швецов М.Ю. Ликопид. Современный подход к профилактике и лечению иммунодефицитных состояний. М.: Тактик-Студио, 2004. 82 с.
 33. Резайкина С.Ю. Ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид) в комплексной терапии больных атопическим дерматитом на основе исследования опсонофагоцитарных реакций нейтрофилов : Автореф. дис. канд. мед. наук. М.: 1999, 24 с.
 34. Арион В.Я. Выделение, физико-химические свойства и биологическая активность Т-активина / Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. Т. 10. ВИНТИ, 1982. С. 45–53.
 35. Михайлова А.А. Индивидуальные миелопептиды – лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации // Int. J. Immunorehabil. 1996. № 2. С. 27–31.
 36. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций / Т.А. Чеботарева и др. // Лечащий врач. 2012. №6. С.20-23.
 37. Эффективность препарата Виферон 150000 в комплексной терапии неонатальных бактериальных инфекций / М.В. Дегтярева, И.Г. Солдатова и др. // Вестник Ферона. 2015. №1. С.28.
 38. Лусс Л.В. Интерфероны в комплексной терапии вторичной иммунной недостаточности и респираторных инфекций у детей и взрослых. За и против // Российский аллергологический журнал. 2012. №4. С.64–71.
 39. Нестерова И.В. Иммуномодулирующая терапия направленного таргетного действия: сегодняшняя реальность и перспективы // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17, №1. С. 18–20.
 40. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарства). М.: ГЕОТАР- Медиа, 2005. 356 с.
 41. Усиление образования антител под влиянием иммуномодулятора гепона / Р.И. Атауллаханов, А.В. Катлинский, Р.Д. Холмс и др. // Иммунология. 2003. Т. 24, №1. С. 9–11.
 42. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия Иммуномакса / Р.И. Атауллаханов, А.В. Пичугин, Н.М. Шишкова и др. // Иммунология. 2005. Т. 26, №2. С. 111–120.
 43. Локшина Э.Э., Кравченко О.В., Зайцева О.В. Применение пидотимода при терапии детей с острой респираторной инфекцией, сопровождающейся рецидивирующим бронхообструктивным синдромом // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, №1. С. 28–35.
 44. Evaluation of the effect of pidotimod on the in vitro production of interferons / A. Pugliese et al. // Int. J. Immunotherapy. 1995. Vol. 11. P. 71–76.
 45. Careddu P. Role of immunoactivation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childho-

- od // *Arzneim Forsch Drug-Res.* 1994.Vol. 44. P. 1506–1511.
46. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Л.С. Намазова-Баранова и др. // *Вопросы современной педиатрии.* 2010. Т. 9, №2. С. 40–44.
47. Лусс Л.В. Место иммуномодуляторов в педиатрической практике // *Consilium Medicum. Педиатрия: прил.* 2010. № 3. С. 72–76.
48. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения / Р.В. Петров, Р.М.Хаитов, А.В. Некрасов и др. // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 1999. №3. С. 3–6.
49. Аллерген-специфическая иммунотерапия химически модифицированными аллергенами. Часть 1. Аллергенность и иммуногенность суццинированного аллергена и его комплексов с иммуномодулятором полиоксидонием / А.А. Бабахин, С.М. Андреев, К.К. Бабиевский и др. // *Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика.* 2011. №7. С.17–37.
50. Пинегин Б.В., Варфоломеева М.И. Влияние иммуномодулятора на синтез интерферона // *Лечащий врач.* 2010. №10. С. 2–5.
51. The effect of polyoxidonium on the phagocytic activity of human peripheral blood leukocytes / S.V. Dambaeva, D.M. Mazurov, N.M. Golubeva et al. // *Centr. Eur. J. Immunol.* 2003. №28. P.47–53.
52. Study of interaction between the polyoxidonium immunomodulator and the human immune system cells / Dyakonova V.A., Dambaeva S.V., Pinegin B.V. et al. // *International Immunopharmacology.* 2004. №4. P.16150–16153.
53. Морозова С.В. Применение иммунокорректирующего препарата Полиоксидоний при острой инфекционно-воспалительной патологии ЛОР-органов // *РМЖ.* 2010. Т.18, № 24. С. 1453–1455.
54. Кузнецова Н.И., Балаболкин И.И., Кузнецова О.Ю. Применение полиоксидония при бронхиальной астме у детей // *Иммунология.* 2003. Т.24, №5. С. 293–296.
55. Латышева Т.В., Романова О.В. Полиоксидоний в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы / Новые данные о механизме действия и клиническом применении иммуномодулятора Полиоксидония. М., 2003. С. 28–33.
56. Шогенова М.С. Методические подходы к повышению эффективности АСИТ у больных бронхиальной астмой // *Физиология и патология иммунной системы.* 2005. №2. С. 3–9. ■

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПРАВИЛЬНАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Т.А. Филатова^{1,2}, М.Г. Ипатова^{1,2}, Ю.Г. Мухина¹, Н.Н. Таран^{1,3}, Е.А. Антонова¹

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова, г. Москва, Россия

³ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», г. Москва, Россия

Аллергические заболевания – глобальная проблема здравоохранения. Из аллергических заболеваний пищевая аллергия (ПА) – наиболее сложное состояние. Питание – это основной фактор, определяющий развитие и состояние здоровья ребенка. Для нормального развития детям требуется сбалансированное питание, содержащее достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов и минеральных веществ. У детей с пищевой аллергией основным лечением является строгая элиминационная диета с исключением из рациона питания причинно-значимых продуктов, что может приводить к развитию нутритивной недостаточности и дефицитных состояний различной степени тяжести. В статье описаны два клинических наблюдения детей с ПА и нутритивной недостаточностью на фоне неправильного ведения, отсутствия правильной элиминационной диеты, с правильной коррекцией и дотацией лечебного питания.



Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, нутритивная недостаточность, лечебное питание: высокогидролизные смеси на основе белков молочной сыворотки с пребиотиками, смеси на основе аминокислот.

Food allergies in children, clinical manifestations, proper diet therapy. Clinical cases

T.A. Filatova^{1,2}, M.G. Ipatova^{1,2}, Y.G. Muhina¹, N.N. Taran^{1,3}, E.A. Antonova¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Filatov Moscow City Pediatric Clinic № 13, Moscow, Russia

³ Research Institute of Nutrition, Moscow, Russia

Allergic diseases are global public health problem. Food allergy is the most complicated condition from all allergic diseases. Nutrition is the main factor determining the development and state of the children's health. For normal development of children require a balanced diet that contains sufficient amount of protein, fat, carbohydrates, vitamins and minerals. In children with food allergy, the main treatment is a strict elimination diet with the exclusion from the diet cause significant products, which can lead to the development of nutritional deficiency and deficient states of varying severity. This article describes two clinical cases of children with FA and nutritional deficiency on the background of improper supervision, lack of proper elimination diet, with right compensation and subsidy of clinical nutrition.

Keywords: children, food allergy, nutritional deficiency, medical nutrition: extensively hydrolyzed cow's milk protein - based formulas with prebiotics and amino acids based formulas.

По данным многочисленных исследований, аллергическими заболеваниями (одним или их сочетанием) страдает почти 40% населения стран мира [1]. Из аллергических заболеваний пищевая аллергия (ПА) – наиболее сложное состояние, имеющее разнообразные клинические проявления, влияющее на развитие, состояние здоровья и качество жизни детского населения и семьи, к тому же трудно диагностируемое. Реальное число детей, страдающих пищевой аллергией (от новорожденных до подростков), установить сложно, поскольку симптомы ПА многообразны и часто не имеют прямой связи с приемом причинно-значимого аллергена. За лечением родители часто обращаются к другим специалистам (гастроэнтерологам, инфекционистам, паразитологам, лор-врачам, дерматологам и

т.д.), часть родителей пациентов с ПА предпочитают самостоятельно бороться с проблемой, не соблюдая правильной элиминационной диеты (не исключая полностью из рациона ребенка основные причинно-значимые пищевые аллергены), ожидая самостоятельного «перерастания» и «прохождения» ПА. Чаще всего пищевая аллергия связана с белками: молока, яйца, глютена (пшеницы), сои, орехов, арахиса, рыбы и морепродуктов. По данным мета-анализа (2007), распространенность пищевой аллергии на молоко варьирует от 1,2 до 17%, на яйца – до 7%, на арахис и рыбу – до 2%, на моллюски – до 10% и на любую другую пищу – от 3 до 35% [2].

По данным Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization) [3], аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ)

Сведения об авторах:

Филатова Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ России; зав. городским аллерго-пульмонологическим центром ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова ДЗМ, 123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15, e-mail: allergologfdb@yandex.ru.

Ипатова Мария Георгиевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МЗ России; руководитель гепатобилиарного центра ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова.

Мухина Юлия Григорьевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ России.

Таран Наталья Николаевна – к.м.н., с.н.с. ФГБУН «ФИЦ Питания и биотехнологий», ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ России.

Антонова Евгения Александровна – аспирант кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина; ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ России.



страдают до 4,9% детей, однако данные других исследований свидетельствуют, что ее распространенность в 10 и более раз выше [4, 5].

У детей раннего возраста главным причинно-значимым аллергеном являются белки коровьего и козьего молока (БМ) [6–8]. В клинической практике важно, что аллергия к БМ может развиваться у детей чаще на смешанном или искусственном, реже на грудном вскармливании в результате иммуноопосредованной реакции на один или более антигенов молока [5]. После введения прикорма, помимо БМ клинически значимыми аллергенами являются яйцо и глютеносодержащие продукты.

Для детей раннего возраста с пищевой аллергией важно не только соблюдение правильной элиминационной диеты, но и дотация в рацион специализированного лечебного питания, на фоне которого не формируется дефицит энергетической ценности и микронутриентов рациона, обеспечивая правильное физическое развитие.

В исследовании R. Meuer было показано, что дети с пищевой аллергией, не получавшие на фоне элиминационной диеты специализированное лечебное питание или витаминно-минеральные добавки, имели высокий риск развития дефицита микронутриентов, в частности витамина D, кальция, цинка и селена. Анализ нутритивного и микроэлементного статуса у детей ($n=54$) ≤ 2 лет с пищевой аллергией выявил, что у 74,4% детей, не получающих лечебное питание, наблюдался дефицит микронутриентов, в то время как среди детей, получавших лечебное питание, дефицитные состояния были выявлены лишь у 17%. [9]. Также исследование, проведенное в НИИ питания РАМН (2016), показало, что у пациентов с пищевой аллергией ($n=97$) выявлен дефицит энергетической ценности рациона, связанный с несбалансированной элиминационной диетой или обусловленный нарушением аппетита и абдоминальным болевым синдромом. Дефицит массы тела различной степени тяжести у детей, страдающих пищевой аллергией, наблюдался в 45,4% случаев. Полученные данные свидетельствовали, что дети с пищевой аллергией получают несбалансированный рацион питания и составляют группу риска по задержке физического развития [10].

Был проведен анализ историй болезни детей, консультированных амбулаторно или поступив-

ших в ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова с различными проявлениями аллергических заболеваний в 2016–2018 гг. Нами было обследовано 246 детей в возрасте от 3 мес. до 16 лет. Из них мальчиков – 109 (44,3%), девочек – 137 (55,7%). У 122 (49,6%) из обследованных детей, кроме жалоб на симптомы со стороны пищеварительного тракта (боли в животе, запор, неоформленный стул, слизь, кровь в стуле), отмечались симптомы поражения кожи в виде атопического дерматита, ксероза.

При обследовании у 36,8% детей ($n=33$) до 3 лет были выявлены специфические IgE-антитела к пищевым продуктам, среди детей старше 3 лет специфические IgE-антитела выявлены у 65,4% детей ($n=127$). Повышение титра IgE-антител на один продукт выявлено только у 26 детей (20,8%), у 41 ребенка (25,6%) – на 2 продукта, у большинства детей (53,6%) – на 3 и более продукта. Наиболее значимыми аллергенами были БМ, яйца, глютен, у детей с аллергической реакцией на березу с проявлениями поллиноза – яблоко. Более чем у 57 детей раннего возраста, при отрицательных результатах лабораторных тестов, диагноз «пищевая аллергия» был установлен на основании аллергологического анамнеза и купирования симптомов на фоне элиминационной диеты [11, 12].

У более чем половины (54,6%) детей было наличие клинических и лабораторных показателей белково-энергетической недостаточности (БЭН) 1–3 степени и дефицита микроэлементов. В лабораторных исследованиях были выявлены: анемия 1–2 степени – у 10,2%, снижение уровня сывороточного железа – у 17,6%, снижение общего белка ниже референтных значений – у 7,9%, гипохолестеринемия – у 19,9%, снижение ионизированного кальция – у 22,7%, дефицит витамина D3 – в 47,8% случаев.

После получения результатов обследования детям дошкольного возраста с пищевой аллергией и БЭН различной степени тяжести была назначена элиминационная диета с введением в рацион продуктов лечебного питания на основе аминокислот или глубокого гидролизованного белка коровьего молока. Родителям рекомендовано ведение пищевого дневника для оценки кожных проявлений, характера стула, прибавки массы тела. Дети были осмотрены в динамике через 3, 6 и 12 мес. Было отмечено клиническое улучшение у 84,3% пациентов в виде нормализа-

ции функций пищеварительного тракта, купирования кожных проявлений, улучшения состояния (при осмотре через 3 месяца), в дальнейшем (через 6–12 мес.) – нормализация нутритивного статуса детей, снижение уровней специфических IgE-антител к выявленным пищевым продуктам.

Современные рекомендации по ведению детей с аллергией к БМ – это правильная элиминационная диетотерапия. При симптомах аллергии на БМ у детей первого года жизни, находящихся на смешанном или естественном вскармливании (когда-либо получавших базовую молочную смесь), материнское грудное молоко не следует отменять, оно должно сохраняться в питании ребенка в максимальном объеме. Кормящей женщине назначается гипоаллергенная, правильно сбалансированная диета. При исключении молочных продуктов из рациона питания кормящей женщины необходима их замена другими белками. При смешанном или искусственном вскармливании базовая молочная смесь должна быть заменена на лечебную на основе глубоко гидролизованного белка или аминокислот (АКС). Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние ребенка не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на аминокислотные смеси [2, 13].

Показаниями для назначения смеси на основе аминокислот в качестве первой линии служат: аллергия к БМ, протекающая с мальнутрицией, задержкой физического развития, трудностями во время кормления, эозинофильными гастроинтестинальными нарушениями, поливалентной пищевой аллергией, тяжелым течением атопического дерматита, анафилаксией, а также симптомами поражения ЖКТ или тяжелого атопического дерматита у детей на исключительно грудном вскармливании [11]. Важно, что все лечебные смеси (на основе высокогидролизованного белка и аминокислотные) содержат комплекс витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей. Длительность элиминационной диеты у детей с пищевой аллергией индивидуальна: минимальная продолжительность 6 мес., в тяжелых случаях 12–18 мес. с обязательным включением в рацион продуктов лечебного питания [11, 12].

В качестве примера, свидетельствующего о важной роли лечебного питания у детей с пищевой аллергией, приводим два клинических наблюдения.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Мальчик Д. в возрасте 3 мес. Родители обратились на консультацию к аллергологу ДГКБ № 13. Жалобы на малые прибавки массы тела, срыгивания до рвоты. Эозинофилия до 34%.

Из анамнеза: от первой физиологически протекавшей беременности, первых самостоятельных родов. При рождении масса тела 4180 г., рост 53 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Вакцинирован в родильном доме (БЦЖ и гепатит) без побочных реакций. На грудном вскармливании находился первые 2 недели, затем докорм молочной смесью, на фоне чего появились обильные срыгивания, ребенок плохо прибавлял в массе, отмечались малые прибавки массы. По месту жительства педиатры рекомендовали антирефлюксные смеси, от приема которых эффекта не было, а кроме срыгивания и рвоты появилось еще и нарушение стула.

В возрасте 2,5 мес. ребенок был госпитализирован в московскую городскую больницу (не в ДГКБ № 13) для исключения стеноза пищевода. При госпитализации: масса тела – 4 600 г. (дефицит 18%), рвота, срыгивание.

Ребенок был обследован. УЗИ: данных за пилоростеноз нет (выраженный метеоризм). Рентгенография желудка с контрастом: акт глотания не нарушен, пищевод и кардия свободно проходима, желудок правильной формы, расположен в типичном месте, эвакуация своевременная, выявлен заброс контрастного вещества до ротоглотки. Заключение: недостаточность кардии (ГЭР 4 ст). В клиническом анализе: эозинофилия 34%. В биохимическом анализе: общий белок снижен до 51 г/л.

За время пребывания в стационаре ребенку сменили две антирефлюксных смеси без клинического эффекта.

При выписке рекомендовано: подбор антирефлюксной смеси, продолжение грудного вскармливания, мотилиум 2 мл 2 раза в день; альмагель 1/2 ч. ложки 3 раза в день в течение 14 дней, консультация гематолога.

На фоне назначенной терапии, смены смесей улучшения не было, симптомы сохранялись.

Консультация аллерголога-иммунолога КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова.

Семейный анамнез по аллергическим заболеваниям отягощен: у отца и двоюродного брата – поллиноз, у бабушки по линии отца – бронхиальная астма, у матери в раннем возрасте – атопический дерматит, лекарственная аллергия.

Учитывая анамнез заболевания, отсутствие аномалий развития верхних отделов ЖКТ, был поставлен диагноз: эозинофильный гастроэзофагит, ГЭР, Пищевая аллергия (БКМ).

Ребенку была назначена лечебная смесь на основе аминокислот на 4 недели. Маме рекомендована строгая элиминационная диета с исключением из рациона молочных продуктов (и всех продуктов, которые могут содержать БМ). Рекомендован контрольный осмотр через 4 недели.

Осмотр через 4 недели. После правильной диеты в течение 5 дней получен положительный эффект в виде уменьшения объема и частоты срыгивания, в последующем в течение 2 недель симптомы были полностью купированы, аппетит улучшился, ребенок прибавил за месяц 1 200 г. Эозинофилия через 2 недели уменьшилась до 16%, через 4 недели – до 9%. Был рекомендован через 2–3 недели постепенный (в течение 5–7 дней) перевод на лечебную смесь на основе глубокогидролизованного молочного белка, который был осуществлен без отрицательной динамики в клинической картине.

Эозинофилия в 5 мес. снизилась до 2%. В 5,5 месяцев было начато введение прикормов по возрасту (безмолочные монокомпонентные каши на лечебной смеси, затем овощные пюре), с хорошей переносимостью. В 9,5 месяцев мальчик переведен на смесь на основе глубокогидролизованного белка коровьего молока для вскармливания детей с аллергией на белок коровьего молока, которую получал до 1,6 лет, затем постепенно введена смесь на основе частично гидролизованного белка (для формирования пищевой толерантности). Ежемесячная прибавка в массе тела составляла от 940 до 1100 г, правильные продукты прикормов переносил хорошо. В год масса тела составила 11950 г, рост 77 см. В 2 года масса тела 13500 г, рост 96 см, состояние ребенка удовлетворительное, физическое развитие сбалансированное по возрасту, психомоторное развитие возрастное, ребенок активный, здоровый.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Мальчик И. в возрасте 3 лет впервые госпитализирован в стационар дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова с жалобами на боли в животе, стул неоформленный до 3–4 раз в день, кожные высыпания, плохую прибавку в массе тела.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Мама во время беременности постоянно получала терапию препаратами прогестерона и, кроме того, два курса антибактериальной терапии. Роды на 40-й неделе беременности путем кесарева сечения. При рождении масса тела – 3 220 г, длина – 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В раннем неонатальном периоде (в родильном доме) после кормлений молочной смесью отмечалось выраженное беспокойство. Выписан из родильного дома на 5-й день с массой тела 3 100 г. С рождения ребенок находился на смешанном вскармливании (грудное молоко + базовая молочная смесь). У ребенка с рождения отмечалось беспокойство, возникающее после каждого кормления, вздутие живота, колики, жидкий стул со слизью. За первый месяц прибавка массы составила 200 г. С первого месяца отмечалась гипохромная анемия, нейтропения, по поводу чего ребенок получал препараты железа, фолиевой кислоты. Проявления аллергического дерматита появились с 2-х мес. в виде папулезных высыпаний на коже щек, шеи, заушной области с легким зудом. С 4–5 мес. высыпания приобрели распространенный характер, сопровождались выраженным зудом. Педиатром рекомендован перевод ребенка на высокогидролизованную смесь на основе белков молочной сыворотки и исключение из диеты мамы молока и молочных продуктов. На фоне коррекции питания интенсивность и распространенность аллергических высыпаний у ребенка были полностью купированы. При введении блюд прикорма (говядина, телятина, яблочный сок, овсяная каша) проявления дерматита рецидивировали. После года родители самостоятельно отменили высокогидролизованную смесь на основе белков молочной сыворотки и перевели ребенка на общий стол.

Ухудшение состояния с обострением аллергического дерматита отмечено в возрасте 1 год 1 мес. на введение овсяной каши (эритематозно-

уртикарные элементы на лице, туловище, конечностях с выраженным зудом). Ребенок получал курсы антигистаминных препаратов, средства наружной терапии без положительной динамики. Заболевание приобрело волнообразный характер с рецидивами высыпаний и симптомами поражения ЖКТ в виде болей в животе, неустойчивого характера стула со слизью.

В 1 год 8 мес. ребенок был переведен на строгую элиминационную диету с исключением выявленных причинно-значимых аллергенов (молока, говядины, яйца, курицы, овсянки) – с улучшением. При попытке ввести в рацион отварную телятину в возрасте 2 лет 7 мес. отмечено резкое ухудшение состояния с тотальным обострением атопического дерматита, болями в животе. В связи с нестрогим соблюдением элиминационной диеты проводимая в амбулаторных условиях терапия с применением антигистаминных препаратов, сорбентов, средств наружной терапии не дали положительного эффекта.

При обследовании ребенка в возрасте 3 лет в дневном стационаре ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова: уровень общего IgE составил 20,0 МЕ/мл (норма от 0 до 90 МЕ/мл), выявлено умеренное (+2) повышение специфических IgE-антител к молоку, говядине, курице, яйцу, овсяной муке. В копрограмме – умеренная амилорея и стеаторея 2 типа, единичные лейкоциты и эпителий. Уровень фекального кальпротектина в пределах референтных значений и составил 10 мкг/г (норма 0–50 мкг/г). В биохимическом анализе крови – гипопропротеинемия до 62 г/л (норма 65–80 г/л), повышение АСТ до 49 Ед/л, гипохолестеринемия – 2,9 ммоль/л (норма 3,5–5,2 ммоль/л), снижение креатинина до 35 мкмоль/л (норма 40–66 мкмоль/л). В целиакичной панели отмечалось повышение IgG к глиадину в 2 раза, остальные показатели были в пределах референтных значений. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, косвенные признаки гастродуоденита. При осмотре бледность и сухость кожных покровов, подкожно-жировая клетчатка слабо выражена. Масса ребенка составила 12,1 кг, рост – 87 см. Физическое развитие ребенка было низким, гармоничным.

Наследственный анамнез отягощен: у мамы поллиноз и часто боли в животе, кожные высыпа-

ния при погрешности в диете, острая крапивница на введение пентаглобина.

Учитывая анамнез заболевания и результаты обследования, ребенку была назначена элиминационная диета с исключением молока и молочных продуктов, говядины, телятины, яйца, курицы, глютеносодержащих продуктов. Для коррекции нутритивного статуса дополнительно рекомендована лечебная смесь на основе аминокислот для детей от 1 года до 10 лет. Назначена наружная терапия дерматита.

В динамике отмечено улучшение состояния, мальчик был выписан из дневного стационара на 14 день в удовлетворительном состоянии с прибавкой в массе тела 230 г (за 7 дней). Рекомендовано продолжить применение лечебной аминокислотной смеси, соблюдение гипоаллергенной диеты в течение не менее чем 6 месяцев. При контрольном обследовании через 6 месяцев выявлено улучшение состояния пациента в виде купирования высыпаний на коже, отсутствия жалоб на боль в животе, нормализации массы тела.

В представленных клинических случаях на фоне правильной диетотерапии с исключением причинно-значимых аллергенов и назначения лечебной смеси на основе аминокислот отмечено купирование симптомов, выраженная положительная динамика массо-ростовых и лабораторных показателей (нормализация уровня белка, холестерина, витаминов и микроэлементного статуса). Полученные данные (для детей старше года) сходны с результатом проведенного К. Sorensen и соавт. (2017) исследования по оценке влияния смеси на основе аминокислот на потребление питательных веществ (макро-и микронутриентов) и массо-ростовые показатели у детей ≥ 1 года с пищевой аллергией [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия у детей требует назначения сбалансированной элиминационной диеты с исключением причинно-значимых аллергенов, обязательным включением в диетотерапию ребенка лечебных смесей. Детям первого года жизни рекомендуется назначать смеси на основе аминокислот или высокогидролизные (ВГС), при этом важно знать, что если ВГС не подошла или ребенок не хочет ее употреблять, то не нужно

менять виды ВГС, необходим переход на смесь на основе аминокислот. Детям старше года до 10 лет с поливалентной пищевой аллергией для коррекции нутритивного статуса целесообразно назначение смеси на основе аминокислот, которая служит источником белка, жира, углеводов, витаминов, минеральных веществ и энергии. Смесь на 100% состоит из свободных аминокислот, что позволяет исключить аллергические реакции. Следует отметить улучшенные вкусовые качества смеси и снижение осмоляльности в целях лучшей переносимости продукта за счет скорректированного химического состава смеси. Этот продукт может быть использован не только при пищевой аллергии к белкам молока (коровьего, козьего, соевого и др.), поливалентной пищевой аллергии, эозинофильном эзофагите, но и при синдроме короткой кишки, мальабсорбции и других патологических состояниях желудочно-кишечного тракта, когда необходима диета с пищевыми, витаминными и макро- и микроэлементами. Смесь может быть использована в качестве единственного источника питания или в качестве дополнения к основной диете ребенка.

Своевременная и правильная элиминационная диета с применением специализированных лечебных смесей способствует купированию различных клинических проявлений, нормализации лабораторных показателей, улучшению нутритивного статуса у пациентов с разнообразными клиническими проявлениями пищевой аллергии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organisation: *Global surveillance, prevention, and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*; 2007. www.who.int/gard/publications/GARD_Book_2007.pdf
2. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis* / R.J. Rona, T. Keil, C. Summers et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120, № 3. P. 638–646.
3. *World Allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA) guidelines* / A. Fiocchi, J. Brozek, H. Schunemann et al. // *World Allergy Organ. J.* 2010. Vol. 3, № 4. P. 57–161.
4. *Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life* / C. Venter, B. Pereira, K. Voigt et al. // *Allergy.* 2008. Vol. 63, № 3. P. 354–359.
5. *De Boissieu D., Dupont C. Allergy to extensively hydrolysed cows' milk proteins in infants: safety and duration of amino acid-based formula* // *J. Pediatr.*, 2002. Vol. 141. P. 271–273.
6. *Prosser C., McLaren G., Rutherford R. Digestion of milk proteins from cow or goat milk infant formula / Poster paper presented at the 11th Asian Congress of Paediatrics. Bangkok, Thailand, 2003. P. 2–7.*
7. *Monaci L., Tregoeat V., van Hengel A.J. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review* // *Eur. Food Res. Technol.* 2006. Vol. 223. P. 149–179.
8. *Is the use of goat's milk justified in infants with cow's milk protein allergy?* / A.N. Pampura, T.E. Borovik, I. Zakharova et al. // *Ros. Vestn. Perinatol. Pediatr.* 2012. Vol. 4, № 1. P. 139–146.
9. *A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children* / R. Meyer, C. de Koker, R. Dziubak et al. // *Clinical and Translational Allergy.* 2015. № 5. P. 11.
10. *Нутритивный статус детей с пищевой аллергией* / О.Н. Титова, Н.Н. Таран, Т.В. Строкова и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии.* 2016. Т. 61, № 4. С. 156.
11. *Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока* / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, С.Г. Макаровой. М.: ПедиатрЪ, 2016. 48 с.
12. *Нутритивная недостаточность и принципы ее коррекции у детей с пищевой аллергией. Разбор клинических случаев* / М.Г. Ипатов, Т.А. Филатова, Е.А. Антонова и др. // *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия.* 2018. № 1 (14),
13. *Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome)* / I. Moissidis, D. Chaidaroon, P. Vichyanond et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005. Sept. Vol. 16, № 6. P. 545–52.
14. *Sorensen K., Fry C., Allford A. et al. Longitudinal study shows improved nutrient intakes and growth with an amino acid formula for children ≥1y with cow's milk allergy and related conditions* // *Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, 17–21 June 2017, Helsinki, Finland; Vol. 72, Issue S103.* ■



АТОПИЧЕСКИЙ МАРШ. РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Л.Д. Ксензова

Медицинский центр «Институт аллергологии и клинической иммунологии», г. Москва, Россия

В статье дано определение атопического марша, под которым понимают этапность развития атопических заболеваний: при наличии атопического дерматита с возрастом происходит последовательное присоединение аллергического ринита и бронхиальной астмы. Проанализированы существующие на настоящее время гипотезы развития атопического марша, а также последние данные, которые идут вразрез с существующим устоявшимся представлением о данном феномене. Проведенный в статье анализ заставляет задуматься о возможности прогноза развития данных заболеваний и необходимости дальнейших исследований для понимания процессов прогрессирования атопических заболеваний, поисков их маркеров и возможности прогнозирования их возникновения и, соответственно, возможности профилактики.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, атопический дерматит, атопический марш, аллергический ринит, бронхиальная астма.

Atopic March. Risk of developing of allergic rhinitis and bronchial asthma in children with atopic dermatitis

L.D. Ksenzova

Medical center "Institute of Allergology and Clinical Immunology", Moscow, Russia

The article gives a definition of an atopic march which refers to the typical progression of atopic diseases: when a patient has atopic dermatitis, as they get older they also develop allergic rhinitis and bronchial asthma. The existing hypotheses of development of an atopic march as well as the latest research the results of which contradict the long held perceptions about this phenomenon are analyzed. The analysis presented in the article makes one consider a possibility of forecast of development of such conditions and the necessity of further research seeking to understand the process of progress of atopic diseases, to determine their markers and the possibility of prognosis of their manifestations and, correspondingly, the possibility of their prevention.

Keywords: children, food allergy, atopic dermatitis, atopic march, allergic rhinitis, bronchial asthma.

Под атопическим маршем понимают этапность развития сенсibilизации и трансформации клинических проявлений у детей с атопией: сначала на первом году жизни возникает пищевая аллергия и атопический дерматит (АД), затем – персистирующий (круглогодичный) аллергический ринит или поллиноз в виде риноконъюнктивита и бронхиальная астма (БА). Пик пищевой аллергии приходится на возраст примерно 6 месяцев, атопического дерматита – на 1–2

года, аллергического ринита и бронхиальной астмы – на 11–12 лет [1], тогда как манифестация этих заболеваний приходится на 2 года и 6 лет соответственно.

К первичной профилактике аллергии можно отнести предупреждение развития пищевой аллергии – сохранение грудного вскармливания. Вторичной профилактикой аллергии у детей с атопией является предотвращение развития аллергического ринита и бронхиальной астмы – непосред-

Сведения об авторе:

Ксензова Людмила Дмитриевна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, Медицинский Центр "Институт аллергологии и клинической иммунологии", 123001, г. Москва, ул. Малая Бронная, д. 30, e-mail: allnczd@mail.ru.



ственно предотвращение развития атопического марша. Третичной профилактикой можно считать устранение (элиминацию) причинно-значимых аллергенов, как правило, аэроаллергенов.

Можно представить три варианта развития атопического марша: 1) у пациентов с АД может возникнуть типичная последовательность развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в определенном возрасте; 2) АД, персистирующий в течение многих лет, до взрослого состояния; 3) АД, имеющий тенденцию к улучшению в течении заболевания или полное разрешение заболевания с возрастом.

Кожа является физиологическим барьером, но в ней также протекают иммунные реакции. В кожном барьере представлены все типы клеток, способные осуществлять широкий спектр иммунных реакций – лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса, кератиноциты.

Распространенность атопического дерматита в развитых странах у детей составляет 1–3%, а у взрослых достигает 20% [2]. Факторами риска развития атопического дерматита являются наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям, чаще по линии матери, иммунологические факторы, неблагоприятные факторы окружающей среды, в основном экологические [2]. В последнее время большое значение в развитии атопического дерматита придается поврежденному кожному барьеру [3]. К нарушениям образования рогового слоя кожи относятся выраженное снижение плотности корнеоцитов и количества межклеточных липидов, дефект терминальной дифференцировки корнеоцитов (уплотнение цитоплазмы, дефект высвобождения липидов), дефекты экспрессии некоторых генов, кодирующих строение рогового слоя кожи, в частности филагтрина. В настоящее время мутации гена филагтрина придается большое значение в возникновении атопического дерматита [4]. К иммунологическим факторам можно отнести гиперпродукцию иммуноглобулина Е, преобладание ТН2-ответа, дефицит гуморального звена иммунитета, снижение синтеза гамма-интерферона, так как повышенное количество ИЛ4 подавляет активность ТН1-клеток, дефицит естественных киллеров – НК-клеток, которые обеспечивают первую линию защиты, дефицит антибактериальных белков –

кателицидинов, а также дефенсинов – группы антимикробных пептидов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета, что в свою очередь ведет к нарушению микробиоценоза кожи [5]. Дисбаланс в экспрессии антимикробных пептидов существует по всей поверхности кожи у детей с атопическим дерматитом. Нарушенный кожный барьер служит местом сенсibilизации к аллергенам и колонизации бактериальными суперантигенами [3]. Это вызывает системный ТН2-ответ, что приводит к аллергическим реакциям со стороны слизистой оболочки носа, а также способствует гиперреактивности бронхов [1].

К факторам риска появления поллиноза относятся наследственная предрасположенность к аллергии, дебют атопического дерматита в первый год жизни, неблагоприятное экологическое окружение, неблагоприятные психологические факторы, изменение климатических условий проживания, а также рождение ребенка в период цветения растений [6].

По данным зарубежных исследователей, существуют еще факторы риска развития как атопического дерматита, пищевой аллергии, так и раннего свистящего дыхания [7]. В частности, атопический дерматит чаще развивается у детей, родители которых имеют атопический дерматит. Также на более частое возникновение атопического дерматита влияют высшее образование у родителей, частая уборка помещения, экспозиция с атмосферными поллютантами диаметром 10 микрон и меньше, переезд из слаборазвитых стран в страны с высоким уровнем развития; этот фактор также влияет и на возникновение раннего свистящего дыхания. Имеется сильная корреляционная связь между возникновением атопического дерматита и положительными прик-тестами у детей в развитых странах и отсутствует у детей, проживающих в бедных странах. На развитие пищевой аллергии влияет содержание животных в доме во время беременности.

На развитие раннего свистящего дыхания влияют пассивное курение, проживание в городах, а не в сельской местности, высокие уровни общего IgE, высокие уровни общего IgE, положительные кожные прик-тесты. Следует особо подчеркнуть, что длительное грудное вскармливание снижает риск развития пищевой аллергии и атопического дерматита на первом году жизни ребенка [7].

В настоящее время много работ посвящается выделению факторов риска развития атопического марша. В частности, наличие атопического дерматита само по себе рассматривается как фактор риска развития атопического марша.

Выделяют внешний и внутренний типы атопического дерматита. Пациенты с внешним типом имеют высокие уровни специфических IgE к аэроаллергенам, присутствующим с 2 до 4 лет жизни, они имеют более высокий риск развития атопического марша. У пациентов с атопическим дерматитом без сенсibilизации (общего и специфических IgE) внешние триггеры играют меньшую роль в провоцировании обострений. При этом типе выявляются дефекты врожденного иммунитета, в том числе изменение экспрессии генов антимикробных пептидов. У пациентов с внутренним типом атопического дерматита реже развивается аллергический ринит и бронхиальная астма. Для них характерно снижение врожденного иммунитета, снижение выработки противомикробных пептидов клетками кожи, в результате чего у них чаще происходит колонизация кожных покровов условно-патогенной флорой, в частности, золотистым стафилококком. Внутренний тип атопического дерматита может прогрессировать с возрастом [1].

К основным факторам риска развития атопического марша, по данным ряда исследований, относятся высокий уровень общего IgE, ранняя манифестация атопического дерматита и тяжелое течение атопического дерматита [8]. Бронхиальная астма развивается при наличии тяжелого атопического дерматита у 70% детей, при легком – у 20–30%, всего в популяции – у 8% детей. Тяжесть атопического дерматита также коррелирует с риском развития аллергического ринита (у детей с атопическим дерматитом в 3 раза чаще развивается бронхиальная астма и в 3 раза чаще – аллергический ринит к 5 годам по сравнению с детьми без атопического дерматита) [8].

Манифестация атопического дерматита до 2-х летнего возраста является фактором риска возникновения бронхиальной астмы и аллергического ринита к 6 годам при легком и среднетяжелом течении атопического дерматита. У каждого третьего ребенка с атопическим дерматитом развивается бронхиальная астма, но в течение более позднего детского возраста [9, 10].

Данные недавно проведенных исследований показали, что у 30% детей с «внешним» атопическим дерматитом бронхиальная астма развивалась к 6 годам. 66% детей с атопическим дерматитом к 3-м годам имели аллергический ринит, бронхиальную астму или аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой [11].

Еще одно исследование показало, что дети с младенческим атопическим дерматитом, у которых заболевание возникло до 1 года жизни, в предпубертковом возрасте имеют высокий риск развития бронхиальной астмы и аллергического ринита, что не может быть отнесено к предпубертковому атопическому дерматиту с сопутствующими бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. Исследование проводилось с наличием контрольной группы – группы пациентов с предпубертковым атопическим дерматитом, у которых проявления атопического дерматита возникли в предпубертковом возрасте.

Но до сих пор остается вопрос: почему часть детей, имеющих атопический дерматит в младенчестве, «перерастают» данное заболевание, в то время как другие развивают атопический марш, то есть такие атопические состояния, как аллергический ринит и/или бронхиальную астму в более позднем детском возрасте.

Итак, факторами прогрессирования атопии являются: присутствие мутаций гена филагтрина, время манифестации атопического дерматита в первые 2 года жизни, тяжесть течения атопического дерматита.

На сегодняшний день существуют две гипотезы развития атопического марша.

Гигиеническая гипотеза: атопические болезни – результат пониженной микробной экспозиции в раннем детском возрасте. Недостаток экспозиции микробных продуктов, в частности экзотоксинов, смещают иммунную систему в сторону TH2-ответа после экспозиции с аэроаллергенами. Это ведет к предрасположенности к развитию заболеваний, характеризующихся IgE-сенсibilизацией, и воспалению дыхательных путей под воздействием IL-4, IL-5, IL-13.

Нарушение кожного барьера. Недавнее открытие мутации гена филагтрина показало, что эта мутация предрасполагает к развитию атопического дерматита и бронхиальной астмы. Это открытие дает новое возможное понимание взаимосвязи



между атопическим дерматитом и другими атопическими заболеваниями. Дефекты филаггрина ведут к сухости кожи из-за снижения натуральных факторов увлажнения эпидермиса, к нарушению кожного барьера, а также к повышению ТН2-ответа и повышенной продукции IgE после антигенной стимуляции эпидермиса [12].

Мишенью в развитии атопического марша является кожный барьер. Пусковым механизмом развития атопического марша является нарушение кожного барьера. Нарушенный кожный барьер – место для сенсбилизации к антигенам и колонизации бактериальных суперантигенов. Следствием этого является индукция системного ТН2-иммунитета, миграция сенсбилизированных Т-клеток в дыхательные пути, что вызывает у пациентов аллергическую назальную реакцию и способствует гиперреактивности дыхательных путей [1].

В нарушении кожного барьера большую роль играет цитокин тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), который связывает нарушение кожного барьера и системный аллергический ответ. Продуцируемый кератиноцитами, он стимулирует развитие ТН2-лимфоцитов и является повреждающим кожные покровы триггером при атопическом дерматите. Тимусный стромальный лимфопоэтин вызывает созревание дендритных клеток, повышает их выживаемость, экспрессию МНС II, CD54, CD 80, CD 83, CD86 и специфического для них белка DC-LAMP, усиливает размножение наивных CD4 Т-клеток, обеспечивает гомеостаз Т-лимфоцитов, способствует ТН2-памяти. Он образуется преимущественно покровными эпителиями в тельцах Гассала тимуса [12]. Продуцируется также фибробластами, эпителиальными клетками и различными типами стромальных и стромоподобных клеток.

Основными функциями ТСЛП в организме являются иммунная защита и развитие аллергических реакций, поддержание баланса ТН1-ТН2 (усиление или подавление защитных реакций в зависимости от типа инфекции), иммунная защита от некоторых глистов, участие в развитии аллергических реакций – атопического дерматита, астмы и аллергического ринита. Важную роль в индукции регуляторных Т-клеток играют дендритные клетки тимуса, активированные этим цитокином, секретлируемым эпителиальными клетками телец Гассала.

Этот цитокин, появляясь в коже, вызывает зуд. Клетки иммунной системы имеют рецепторы, чувствительные к этому веществу. ТСЛП заставляет их вырабатывать вещества, способные привлечь другие иммунные клетки, вызывая воспаление и появление типичных красных зудящих пятен. Похоже, что эти же воспалительные химические вещества распространяются по всему организму и могут вызывать воспаление в лёгких, кишечнике и носовых каналах, что и приводит к аллергии и астме.

Ряд ученых сосредоточили своё внимание на процессах, вызывающих острый, немедленно появляющийся зуд. Изучив чувствительные нейроны в кожном покрове, они обнаружили, что некоторые нейроны имеют рецепторы для тимусного стромального лимфопоэтина [13].

Факторы, вовлеченные в развитие аллергических заболеваний, увеличивают экспрессию ТСЛП в эпителии, что приводит к сильному повышению активности ТН2 дендритными клетками и усугубляют воспалительные реакции. Результаты исследования ТСЛП могут быть использованы для разработки новых методов лечения аллергических реакций [13].

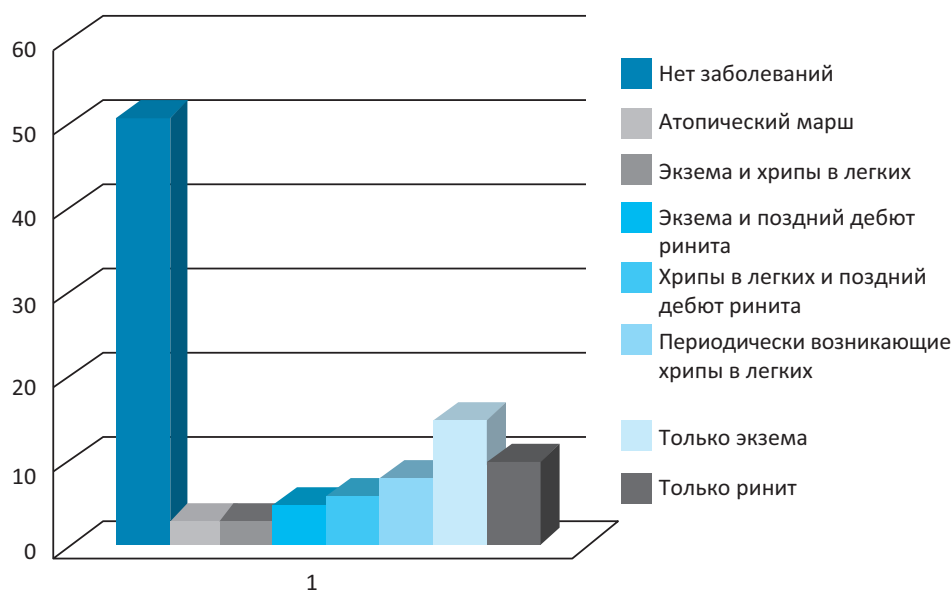
Концепция атопического марша, описанная выше, подвигла исследователей к поиску профилактики респираторных проявлений аллергии у детей с атопическим дерматитом.

Однако в настоящее время существует и иная концепция развития атопического марша. Было проведено многолетнее исследование, в котором наблюдался 9801 ребенок от рождения до 11 лет. Проводилось анкетирование родителей о проявлениях у детей атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита в возрасте 1 года, 3, 5, 8 и 11 лет [14]. На основании индивидуальных «картин» развития атопических заболеваний были сформированы группы детей с похожими моделями развития атопических заболеваний, таким образом было определено 8 фенотипов развития аллергических заболеваний: атопические заболевания отсутствовали у 51,3%; атопический марш развился у 3,1%; персистирующий атопический дерматит и наличие хрипов (бронхиальная астма) выявлено у 2,7%; стойкий атопический дерматит и позднее начало аллергического ринита – у 4,7%; постоянные хрипы при бронхиальной астме и позднее начало аллергического ринита – у 5,7%;





Рисунок. Восемь фенотипов развития аллергических заболеваний



периодические хрипы при бронхиальной астме – у 7,7%; изолированный атопический дерматит – у 15,3%; изолированный аллергический ринит – у 9,6% (рисунок).

Результаты данного исследования продемонстрировали неоднородность развития атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита. В связи с этим можно предположить, что такие распространенные атопические заболевания, как атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма чаще сосуществуют у пациента как независимые друг от друга заболевания, хотя и связанные с наличием атопии, сенсibilизации к различным группам аллергенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы по исследованию развития атопического марша можно сделать вывод, что однозначного ответа на вопрос, как развивается атопический марш, пока нет. Определенно можно сказать, что при внешнем типе атопического дерматита атопический марш развивается чаще, чем при внутреннем типе. Выделенные 8 фенотипов развития аллергических заболеваний показывают, что далеко не у всех больных атопическим дерматитом с возрастом формируется аллергический ринит и бронхиальная астма (по классическому представлению атопического марша), а в весьма небольшом проценте случаев. Исходя из этого следует иметь в виду, что врачи – педиатры и аллергологи-иммунологи, не

могут давать родителям точных прогнозов по развитию у ребенка в будущем респираторных форм аллергии, в случае, если их ребенок страдает атопическим дерматитом. Сами врачи должны тщательно анализировать анамнез и принимать во внимание отягощающие факторы развития атопического марша, которые есть у данного конкретного ребенка, для создания индивидуального подхода к лечению и профилактике развития других аллергических заболеваний. Подводя итог вышесказанному, можно

говорить о необходимости проведения дальнейших исследований по поиску маркеров данных заболеваний для прогнозирования их появления и разработке мер по их профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / Tao Zheng et al. // Allergy Asthma Immunol. Res. 2011. Apr. Vol. 3, № 2. P. 67–73.*
2. *Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors // Ann. Nutr. Metab. 2015. Vol. 66, № 1. P. 8–16.*
3. *Атопический дерматит у детей. Некоторые проблемы диагностики и лечения / А.В. Кудрявцева, Ф.С. Флуер, Ю.А. Богусловская и др. // Педиатрия. 2017. Т. 96, № 2. С. 227–231.*
4. *Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Елисеева Т.И. Иммунопатогенез и современные возможности терапии атопического дерматита у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. № 2 (49). С. 12–22.*
5. *Определение уровня экспрессии антимикробных пептидов у пациентов с атопическим дерматитом / П.В. Жигалкина, А.В. Кудрявцева, К.А. Нескородова и др. // Научный форум: Инновационная наука: сб. ст. по материалам II междунар. науч.-практ. конф. № 1 (2). М.: Изд. МЦНО, 2017. С. 5–9.*
6. *Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic disease / W.L. Wang et al.*





- // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P.18–26.
7. *Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies / Belgrave D.C.M. et al. // PLoS Med.* 2014. Oct. Vol. 21, № 11 (10): e1001748. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748. eCollection 2014 Oct.
 8. *Simpson E.L. Comorbidity in Atopic Dermatitis. Curr. Dermatol. Rep.* 2012. Mar. Vol. 1, № 1 (1). P. 29–38.
 9. *Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze / I. Stelmach et al. Allergy Asthma Proc.* 2014.35:382–389.
 10. *Variations in risk of asthma and seasonal allergies between early- and late-onset pediatric atopic dermatitis: a cohort study / J. Wan et al. // J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. Vol. 77, № 4. P. 634–640
 11. *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age / D. Gustafsson et al. // Allergy.* 2000. Vol. 55. P. 240–245.
 12. *Risk of Developing asthma in young with atopic eczema: a systematic review / A.E. van der Hulst et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. P. 565–569.
 13. *Eczema in childhood is strongly associated with the Development of asthma and rhinitis in a prospective cohort / L.B. von Kobyletski et al. // BMC Dermatol.* 2012. 12:11.
 14. *Early eczema in the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study / M. Saunes et al. // BMC Pediatr.* 2012; № 12. P. 168. ■

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Ю.А. Богуславская¹, А.В. Кудрявцева¹, О.А. Свитич², И.В. Макарова³

¹ ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет), г. Москва, Россия

² ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, г. Москва, Россия

³ НИУ ВШЭ Центр психологического консультирования, г. Москва, Россия

В статье представлены особенности ведения детей с атопическим дерматитом (АД) в разных странах – в русскоговорящих (первая группа) и англоговорящих семьях (вторая группа) в сравнении со здоровыми детьми. Проанализированы он-лайн анкеты матерей, имеющих детей с АД. Отмечено, что в семьях из России и СНГ чаще всего детей наблюдали аллергологи, больные с АД из первой группы были рождены в большинстве случаев от первых родов, пищевая аллергия у них в основном расценивалась как проявление кожного симптома в отличие от детей из второй группы, где наравне с кожными проявлениями пищевой аллергии отмечались такие симптомы, как приступ удушья, появление волдырей на коже, диарея и другие. Дети из России намного чаще получали при кормлении лечебные смеси на основе полного гидролиза белка коровьего молока и реже аминокислотные смеси. Их матери не так часто, как в англоговорящих семьях, чувствовали свою вину перед ребенком, при этом почти всегда спали во время обострения заболевания в одной с ним постели.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, лечебные смеси, наружная терапия, психосоматика.

Features of the management of children with atopic dermatitis in different countries

J.A. Boguslavskaya¹, A.V. Kudryavtseva¹, O.A. Svitich², I.V. Makarova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical (Sechenov University), Moscow, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

³ National Research University Higher School of Economics, Psychological Counseling Centre, Moscow, Russia

This article shows features of management of atopic dermatitis (AD) in different countries: Russian-speaking countries (the first group) and English-speaking countries (the second group) in comparison with healthy children. Online forms filled in by mothers, whose children suffer from AD, were analyzed. It was shown that children from Russia and were more often treated by allergologists. Children with AD from the first group were most-





ly born first in the family, mothers from the first group usually assessed food allergy as skin flares. In contrast mothers from the second group where mothers also noted wheezing, hives, diarrhea as long as exacerbation of AD as a symptom of food allergy. Russian children much more often were fed by hydrolyzed formula and amino acid-based formula. Their mothers felt guilty because of child's disease not so often as in English-speaking families, and almost in every Russian-speaking family co-sleeping was practiced.

Keywords: atopic dermatitis, food allergies, milk formulas, external treatment, psychosomatics.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением барьерной функции кожных покровов, нередко интенсивным зудом и нарушением качества жизни. АД – мультифакториальное заболевание, в его развитии принимают участие самые разнообразные факторы.

Обычно дебют АД возникает до годовалого возраста ребенка, чаще в первое полугодие жизни. Воспаление кожных покровов у детей раннего возраста с АД носит характер экссудативно-катарального, с образованием очагов мокнутия и корочек, трансформируясь с возрастом в хронические формы болезни с формированием лихеноидных изменений вокруг крупных суставов и при тяжелом течении – по всей поверхности кожи. Известно, что заболевание начинается при определенных условиях, наряду с наследственной отягощенностью, у трети больных удается обнаружить провоцирующие обострение факторы, одним из которых в раннем возрасте может быть пищевая аллергия, в более старшем – бытовая сенсibilизация. Достаточно часто пораженные кожные покровы инфицирует золотистый стафилококк, способный продуцировать токсины и приводить к развитию более тяжелых, прогрессирующих форм заболевания.

На сегодняшний день не создана единая классификация АД. В настоящее время специалисты рассматривают два основных фенотипа болезни, внутренний и внешний, когда при первом мы не можем обнаружить каких-либо триггеров, воздействие

которых приводит к обострению, и когда мы способны выявить причинно-значимые аллергены, элиминация которых нередко приводит к полному выздоровлению ребенка. Существование различных фенотипов требует различных подходов к управлению заболеванием и ведению больных различными специалистами. Определенное сопровождение больных решает широкий круг вопросов, от купирования обострения кожного процесса до снижения возможного негативного воздействия окружающей среды. Различные группы врачей, аллергологи, дерматологи и педиатры, принимающие участие в лечении детей с АД, могут иметь разные стратегии терапии. Аллергологи чаще, чем дерматологи, назначают элиминационные диеты и аллергенспецифическую вакцинацию в качестве терапии [1], дерматологи настаивают преимущественно на лечении АД наружными глюкокортикостероидами [2]. Сегодня мы имеем общее название одной и той же нозологии, поэтому у нас есть возможность сравнивать варианты течения заболевания и оценивать стратегию ведения больных в разных странах.

Различные подходы к ведению детей с АД, стратегии лечения больных зависят от национальных и региональных особенностей здравоохранения [3]. Известно, что в России ребенка с дебютом АД педиатр достаточно быстро передает специалистам [4], в то время как в США, например, больного консультирует специалист чаще всего уже при прогрессирующем течении болезни [5, 6]. Известно, что стратегия ведения больных с АД зависит от врача первичного звена [7]. Именно его рекоменда-

Сведения об авторах:

Кудрявцева Ася Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ, 119992, г. Москва, Б. Пироговская ул., д. 19, стр. 1, e-mail: kudassia@gmail.com.

Богуславская Юлия Алексеевна – аспирант кафедры детских болезней ФГАОУ ВО ПМГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ.

Свитич Оксана Анатольевна – член-корр РАН, директор НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.

Макарова Ирина Вилориевна – к.псих.н., доцент, директор Центра психологического консультирования ВШЭ.



ции и наблюдение влияют на общую стратегию лечения этого заболевания и на эффективность выбранного пути контроля заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью данной работы было оценить влияние некоторых факторов риска развития АД на дебют заболевания и изучить особенности ведения больных врачами в русскоговорящих и англоязычных семьях, проживающих в различных странах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели анкетирование среди русскоговорящих и англоязычных матерей, чьи дети страдают АД. В качестве платформы для проведения опроса мы использовали тематические по аллергии группы в социальных сетях. Была создана анонимная анкета на русском и английском языках на базе Google Forms. Было предложено заполнить эту форму матерям, имеющим детей с верифицированным диагнозом АД, зарегистрированным в тематических группах. Все матери, заполнившие анкету, были поделены на три группы.

Основная группа (группа 1) включала 177 русскоговорящих матерей, чьи дети болеют АД (средний возраст детей $7,1 \pm 2,0$). Все дети из 1-й группы получали медицинскую помощь в России или странах СНГ. Группа сравнения (группа 2) включала 79 англоговорящих матерей (средний возраст детей $3,5 \pm 1,5$), проживающих преимущественно в США (более 50%). Группа контроля (группа 3) включала 57 русскоговорящих матерей здоровых детей (средний возраст $4,7 \pm 1,7$) из России (таблица).

Факторы, которые оценивались в группах исследования:

- демографические показатели (возраст, пол ребенка, порядок рождения детей);
- аллергические заболевания в семейной истории больного АД;
- характер родов детей с АД (естественные или оперативные роды);
- грудное вскармливание в дебюте АД и использование лечебных молочных смесей на основе высоко гидролизованного белка коровьего молока;
- врач, наблюдающий ребенка в дебюте АД (педиатр, аллерголог, дерматолог и другие);
- возраст, в котором начались первые симптомы;
- симптомы пищевой аллергии (если она сопровождала АД), включая обострения кожного синдрома, крапивницу, гастроинтестинальные проявления, респираторную аллергию и так называемую «бессимптомную аллергию»;
- психоэмоциональное состояние матерей, чьи дети заболели АД, чувство вины за болезнь ребенка;
- практика совместного сна с ребенком, страдающим АД;
- развитие других аллергических заболеваний у детей с АД (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз).

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики пакета Excel Microsoft и программ Statistica 6.0, WINSTAT 4.3 и SPSS v15.0 с использованием статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения – точного метода Фишера и критерия χ^2 («кси-квадрат»), а также традиционно используемого в биомедицинских исследованиях t-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных.

Таблица. Демография больных

Пациенты (n)	Больные с АД			
	Первая группа	Вторая группа	Контрольная группа	Всего
Пол	177	79	57	313
Мальчики, n (%)	96 (54)	45 (57)	34 (43)	
Девочки, n (%)	81 (46)	34 (60)	23 (40)	
Возраст (лет) (95% CI)	7,1 (5,1 – 9,1)	3,5 (2,1 – 5)	4,7 (3 – 6,5)	

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В русскоязычных семьях большинство (более 50%) детей – раннего и дошкольного возраста (с рождения до 5 лет). В англоязычных семьях процент школьников был еще меньше (70% опроса составили дети до 5 лет). Среди детей, страдающих АД, было одинаковое число мальчиков и девочек.

Больные АД в 1-й группе чаще были рождены первыми в семье (72% против 51% во 2-й группе), в 3-й группе здоровых первенцев было 58%. Дебют АД чаще всего приходился на первое полугодие жизни – 67,3 % в 1-й группе и 78,5% во 2-й группе. В большинстве случаев АД начался в первые 6 месяцев жизни (более 60%). Дебют АД после 1 года жизни отмечался у 16,1% детей из России против 4% больных из англоговорящих семей. Таким образом, первые проявления АД были чаще на первом году жизни, при этом независимо от страны проживания. По данным исследования, проведенного среди детей с АД из Швеции и Дании, дебют АД также приходился в большинстве случаев на ранний возраст, обычно до 1-го года жизни ребенка [8].

Бесспорно, наследственная отягощенность является значимым фактором риска развития АД, причем риск развития заболевания повышается, если аллергическая патология наблюдается у обоих родителей [3]. По данным нашего опроса была отмечена равная частота наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям и АД у отца и матери в первых двух группах, реже родители болели АД (около 20% случаев). Аллергические заболевания у матери или отца ребенка в 1-й группе отмечались в 40 и 37% случаев соответственно. Во 2-й группе мать и отец имели аллергию в 48 и 50% случаев. Частота угрозы прерывания беременности была выше в 1-й группе (25,7% против 11,4 во 2-й группе) ($\chi^2=1,6$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$), что можно объяснить особенностями акушерско-гинекологической помощи в России, тенденцией к стационарному ведению беременных в 1-м триместре и сохранению беременности.

Частота кесарева сечения составила около четверти всех родов во всех группах. Существуют противоречивые сведения о риске появления аллергии у детей после оперативного родоразрешения. Так, в проспективном когортном исследовании, проведенном в Греции, было показано, что кесарево сече-

ние повышало риск появления пищевой аллергии, однако частота развития АД оставалась неизменной [9]. По другим данным, оперативные роды могут повышать риск АД, бронхиальной астмы и других аллергических состояний [10].

В нашем исследовании дети из России чаще находились на грудном вскармливании, когда появлялись первые симптомы АД (71% против 49% во 2-й группе). Интересно отметить, что в 10 раз чаще при их искусственном вскармливании использовали смеси на основе полного гидролиза белка (11,3% против 1,2% во 2-й группе) ($\chi^2=1,8$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$) и в 2 раза реже аминокислотные смеси (2,8% против 6,3% во 2-й группе). Матери из России в два раза чаще отмечали положительную динамику кожного синдрома после перевода ребенка на смесь на основе козьего молока (4,1% против 2,7% во 2-й группе) ($\chi^2=1,6$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$). Эти данные могут говорить, с одной стороны, о гипердиагностике пищевой аллергии у детей с АД, учитывая то, что чаще всего в нашем исследовании матери оценивали кожный симптом как единственное проявление пищевой аллергии при данном заболевании, с другой стороны мы можем предполагать более частое распространение в России по сравнению с другими странами аллергии к белкам коровьего молока. Обнаружение матерями положительной динамики АД после перевода ребенка на вскармливание молочной смесью на основе козьего молока можно расценивать и как разрешение кожного воспаления на фоне противовоспалительного наружного лечения у ребенка без пищевой аллергии, и как положительное влияние снижения тревожности ухаживающего взрослого на фоне совершения им какого-то значимого для него действия – смены питания ребенка.

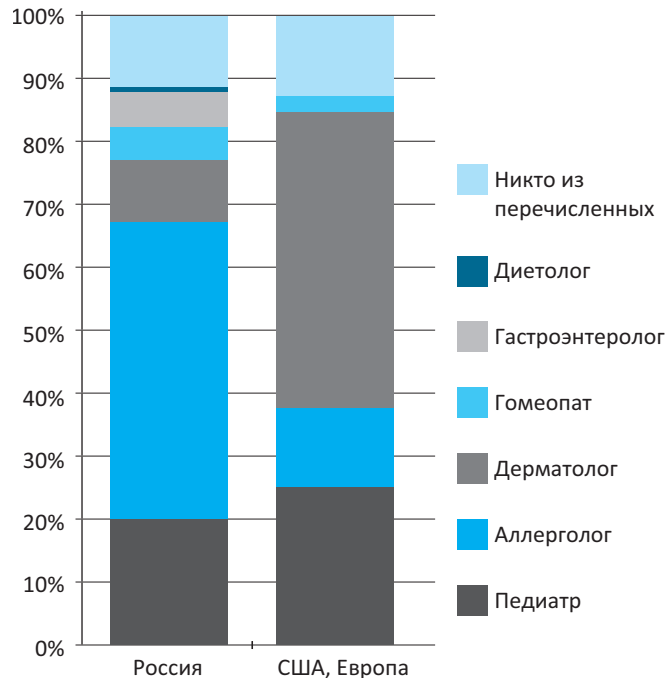
Большая частота грудного вскармливания в русскоговорящих семьях, по сравнению с англоязычными, может быть также связана с традициями кормления и ухода за младенцами в России, а также с социальными факторами. Матери из России считают грудное вскармливание ключевым моментом в уходе за ребенком, а также реже выходят на работу в первый год жизни ребенка.

Частое использование смесей на основе полного гидролиза белка коровьего молока, аминокислотных смесей и смеси на основе козьего молока в России может быть связано с региональными осо-

бенностями ведения больных с АД, где большое внимание уделяется поиску триггеров, пищевых аллергенов, с которыми связывают развитие и обострение кожного синдрома. Русскоговорящие матери более охотно переводят детей с АД на лечебные смеси или смеси, не содержащие белок коровьего молока. Мы можем предположить, что данный факт может являться результатом врачебной стратегии педиатров и аллергологов в России.

По результатам опроса, в России детей с АД чаще всего наблюдают врачи-специалисты начиная с дебюта заболевания, преимущественно аллерголог (47,4%), реже дерматолог (10%) и педиатр (20%). В англоязычных странах ребенка с АД чаще всего дерматолог (48,1%), реже аллерголог (12,6%) и педиатр (25%) ($\chi^2=1,5$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$). Вклад врача первичного звена (педиатра) в ведение детей с АД примерно одинаков в двух группах (20% в 1-й и 25% во 2-й) (рисунок 1).

Рисунок 1. Особенности ведения больных с АД в различных странах



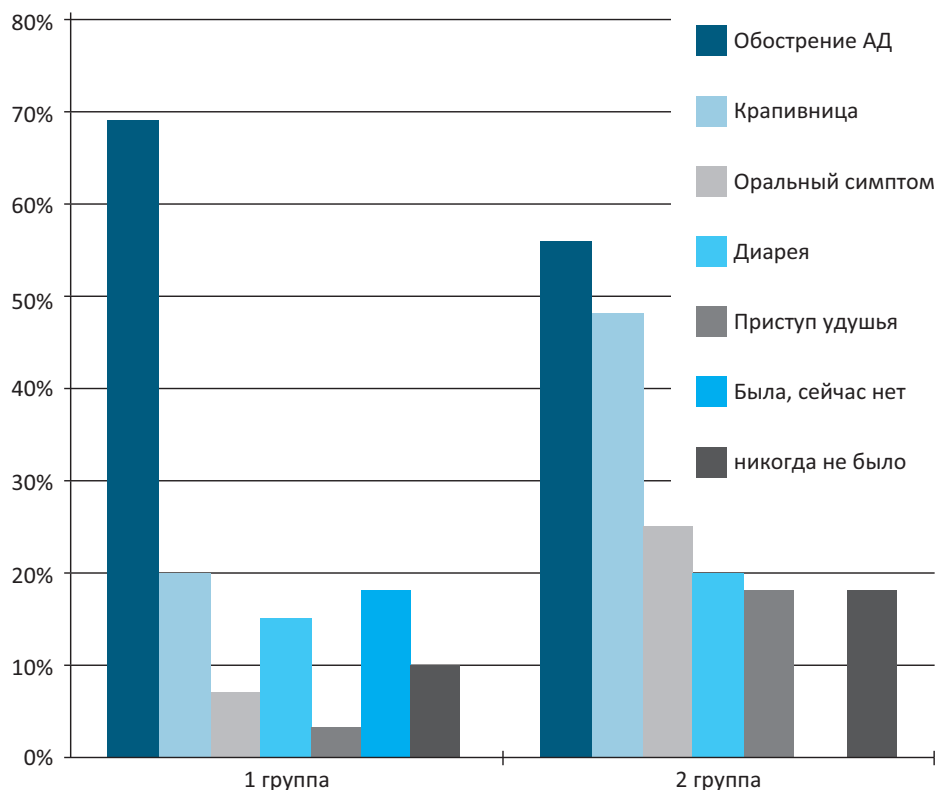
Возможно, первые рекомендации врача имеют значение для дальнейшей терапии АД, а также важны для матери и ее действий во время лечения ребенка в будущем [3, 7]. Австралийские врачи обращают внимание на ключевую роль использования топических глюкокортикостероидов в лече-

нии детей с АД, причем уже на первом этапе, когда родители пациента обращаются к врачу общей практики или семейному врачу [7]. Такие же рекомендации дают американские и европейские специалисты [5]. Можно предположить, что первые рекомендации врача в начале заболевания связаны с региональными особенностями стратегии терапии АД, приоритету оказания медицинской помощи теми или другими специалистами. В англоязычных странах в основном детей с этим заболеванием ведут дерматологи, поэтому уделяется большое внимание местной терапии кожного синдрома при АД [1], в то время как в России – аллергологи, которые занимаются чаще поиском провоцирующих синдром аллергенов – пищевых в раннем возрасте и бытовых – у подростков и взрослых больных [11].

Пищевая аллергия, являясь самостоятельным заболеванием, сопутствует АД примерно в 30% случаев у детей [4]. Пищевая аллергия может стать триггером для обострения кожного синдрома у больных АД. У детей раннего возраста это обычно аллергия на белок коровьего молока, реже куриные яйца, сою и другие пищевые аллергены [12]. При этом симптомы пищевой аллергии могут быть связаны не только с поражением кожных покровов, но и иметь такие проявления, как отеки Квинке, нарушения со стороны стула (диареи), респираторные симптомы. Также не всегда удается точно установить связь обострения кожного синдрома при АД с пищевой аллергией. По данным исследования, проведенного в Нидерландах и Германии, пищевая сенсibilизация у детей с АД чаще протекает бессимптомно, а пищевая аллергия проявляется другими симптомами, кроме обострения кожного синдрома. Дети с АД одинаково часто реагировали ухудшением состояния кожных покровов при проведении им двойного слепого орального провокационного теста на плацебо и на предполагаемый аллерген [13].

По данным нашего опроса, пищевую аллергию в 1-й группе чаще связывали с обострением кожного симптома, 68,9% против 55,7% во 2-й группе ($\chi^2=1,6$, что меньше $\chi^2(0,05; 1)=3,84$). Появление крапивницы/отеков Квинке как симптомов пищевой аллергии чаще отмечали во 2-й группе в 48% случаев против 20% в 1-й группе. Англоязычные матери чаще отмечали, что у ребенка никогда не было пищевой аллергии (24% против 10% в 1-й

Рисунок 2. Проявления пищевой аллергии у детей с АД в разных странах



группе). Частота симптомов со стороны ЖКТ одинакова в 1-й и 2-й группах (рисунок 2).

Таким образом, матери, получающие медицинскую помощь в России, чаще связывали наличие пищевой аллергии с обострениями кожного синдрома при АД. Англоязычные матери в 48% случаев определяют пищевую аллергию как появление на коже волдырей или отека Квинке после употребления в пищу пищевых аллергенов.

Уход за ребенком, болеющим АД, вносит свой вклад в образ жизни его семьи [14]. Часто матерям бывает сложно справиться со своими эмоциями по отношению к ребенку и его болезни. Депрессивные расстройства и повышенная тревожность чаще встречаются у матерей, чьи дети страдают АД, чем у здоровых [14, 15].

Интересно было отметить, что чувство вины перед ребенком со стороны англоязычных мам возникало в 83% случаев против 39% в 1-й группе и 30% в 3-й. Мнение о том, что ребенок регулярно испытывает стресс, чаще возникало у матерей больных детей, чем здоровых (42, 52 и 23% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно) ($\chi^2=4,1$, что меньше $\chi^2(0,05, 2)=5,99$).

Также англоязычные матери часто указывают на то, что им тяжело ухаживать за кожей ребенка. Стресс, как возможную причину развития АД, англоязычные матери называют чаще (51,9% против 42,5% в 1-й группе). Можно предположить, что это связано с отношением матерей из разных культур к болезни ребенка. Англоязычные матери считают уход за кожей ключевым моментом в лечении, а свой вклад в уход за кожей большим, чем русскоязычные. Чувство вины может возникать от ощущения «недостаточности» материнского ухода. Русскоязычные матери сосредоточены на правильном питании ребенка и поиску возможных пищевых

аллергенов. Данная тема требует дальнейших исследований для поиска возможных решений проблемы материнской тревожности. По данным исследования, проведенного в Италии, обучение родителей детей, страдающих АД, может снижать тревожность и улучшать качество жизни всех членов семьи [15].

Матерям 1-й и 2-й групп было тяжело ухаживать за кожными покровами ребенка, часто они забирали детей к себе в кровать в период обострения АД или спали с ними постоянно вне зависимости от состояния ребенка. Практика совместного сна также связана с ночным зудом у детей, больных АД, а также с психоэмоциональным состоянием матери и ее повышенной тревожностью [16]. Американские авторы отмечают, что совместный сон с ребенком, больным АД, ухудшает качество жизни родителей, а консультирование по вопросам налаживания сна может быть полезно в комплексном лечении заболевания [16]. Интересно, что практика совместного сна является культурно обусловленной. В некоторых странах совместный сон с детьми практикуется повсеместно. Так, по данным исследования, проведенного в Сингапуре,

АД не был ассоциирован с увеличением количества совместно спящих семей [17].

Известно, что АД может стать первым звеном в развитии «атопического марша» [18]. Анализ появления других болезней на фоне или после ремиссии АД показал редкие случаи развития бронхиальной астмы, примерно половина детей с АД имели сезонный аллергический ринит, а четверть – эпидермальную аллергию.

Таким образом, дети с АД в России наблюдаются чаще у аллергологов. В англоязычных странах чаще детей с АД ведет дерматолог. Обычно это первенцы в семье. Дебют заболевания в обеих группах приходится на первые месяцы жизни. В России детей чаще кормят грудью, их достаточно часто переводят на лечебные смеси на основе полного гидролизата белка коровьего молока. Русскоговорящие матери отмечают наличие у детей пищевой аллергии в виде кожного симптома, обострения АД. Англоязычные матери чаще испытывают вину перед ребенком. Частота совместного сна высока в обеих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Patterns of clinical management of atopic dermatitis in infants and toddlers: a survey of three physician specialties in the United States* / J.M.Saavedra, M.Boguniewicz, S.Chamlin et al. // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 163, № 6. P. 1747–1753.
2. Henderson R.L., Fleischer A.B. Jr., Feldman S.R. *Dermatologists and allergists have far more experience and use more complex treatment regimens in the treatment of atopic dermatitis than other physicians* // *J. Cutan. Med. Surg.* 2001. Vol. 5, № 3. P. 211–216.
3. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T. et al. *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children* // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. Vol. 32, № 5. P. 657–682. doi: 10.1111.
4. *Атопический дерматит у детей: клинические рекомендации.* Минздрав РФ. 2016.
5. Mohan G.C., Lio P.A. *Comparison of Dermatology and Allergy Guidelines for Atopic Dermatitis Management* // *JAMA Dermatol.* 2015. Vol. 151, № 9. P. 1009–1013. doi:10.1001/jamadermatol.2015.0250.
6. Fleischer, Alan B. *Guideline-based medicine grading on the basis of the guidelines of care for ambulatory atopic dermatitis treatment in the United States* // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018. Sept. Vol. 1016, № 10. P. 987–1002. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.026.
7. Strathie Page S., Weston S., Loh R. *Atopic dermatitis in children* // *Aust. Fam. Physician.* 2016. May. Vol. 45, № 5. P. 293–296.
8. *Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children* / Henriksen Lonny et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017. Vol. 136, № 2. P. 360–366.
9. *Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood* / E.Papathoma, M.Triga, S.Fouzaset et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. 27. P. 419–424.
10. *Pregnancy and perinatal conditions and atopic disease prevalence in childhood and adulthood* / J.Gerlich, N.Benecke, A.S. Peters Weist et al. // *Allergy.* 2018. Vol. 73. P. 1064–1074. <https://doi.org/10.1111/all.13372>
11. *Атопический дерматит и пищевая аллергия: особенности ведения больных в России и других странах (Европы, США и Японии), школа атопического дерматита как основа успешного лечения детей* / А.В.Кудрявцева, Р.Пакалне, Е.Рыжкий и др. // *Педиатрия.* 2018. Т. 97, № 4. С. 173–180.
12. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines.* EAACI. 2014.
13. *Association of food allergy and atopic dermatitis exacerbations* / Roerdink M. Emmy et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2018. Vol. 116, № 4. P. 334–338.
14. *Assessing depression and anxiety in the caregivers of pediatric patients with chronic skin disorders* / A.P.Manzoni, M.B.Weber, A.R. Nagatomi et al. // *An Bras.Dermatol.* 2013. Vol. 88, № 6. P. 894–899.
15. *Three Years of Italian Experience of an Educational Program for Parents of Young Children Affected by Atopic Dermatitis: Improving Knowledge Produces Lower Anxiety Levels in Parents of Children with Atopic Dermatitis* / G. Ricci, B. Bendandi, R. Aiazzi et al. // *Pediatric Dermatology.* 2009. Vol. 26. P. 1–5. doi:10.1111/j.1525–1470.2008.00813.
16. Barilla S., Felix K., Jorizzo J.L. (2017) *Stressors in Atopic Dermatitis.* In: Fortson E., Feldman S.,



- Stowd L. (eds) *Management of Atopic Dermatitis. // Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 1027. Springer, Cham.
17. Aug Chng S.Y. *Sleep disorders in children: the Singapore perspective // Ann. Acad. Med. Singapore*. 2008. Vol. 37, № 8. P. 706–709.
18. *The Atopic March and Atopic Multimorbidity: Many Trajectories, Many Pathways / A.S. Paller, J.M. Spergel, P. Mina-Osorio et al. // J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Nov. Vol. 17. pii: S0091-6749(18)31638-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006. ■

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ПЕРИОСТИНА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ОБОСТРЕНИЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

С.С. Масальский^{1,2}, А.С. Калмыкова², О.П. Уханова², Ю.С. Смолкин¹,
И.В. Маркарова³, Ф.М. Такушинова^{2,3}

¹ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь, Россия

³ ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филлипского», г. Ставрополь, Россия

В статье представлен анализ использования для прогноза течения общего IgE, эозинофилов, СОС₅₀, 25(ОН)D и периостина (маркера ИЛ-13 аллергического воспаления) у пациентов 6–18 лет с неконтролируемой БА. Традиционные маркеры не были связаны с особенностями течения заболевания.

Установлены достоверно более высокие показатели сыровоточного периостина (СП) у пациентов со среднетяжелой БА по сравнению с легкой степенью тяжести. Концентрация белка 5 нг/мл может быть использована как точка отсечения для пациентов, имевших два и более приступа за год. Периостин – единственный из традиционных маркеров (эозинофилия крови, IgE, ОФВ₁), показавший связь со степенью тяжести и количеством обострений БА у детей. Высокий уровень периостина повышает шансы на частые обострения БА (ОШ 1.15, ДИ 95% 1.016 – 1.295, p=0.027).

Концентрации 25(ОН)D оказались ниже при бронхиальной астме с частыми обострениями. Высокие концентрации витамина D снижали шансы на среднетяжелое течение астмы (ОШ 0,895, ДИ 95%: 0,830–0,965, p<0,01) и на частые обострения (0,927 ДИ95%: 0,869–0,988, p<0,01).

Используя логистическую бинарную регрессию, модель с тремя предикторами (периостин, 25(ОН)D, СОС₅₀) способна предсказать легкую степень БА в 90,2%, а среднетяжелую степень – в 60,0% случаев.

Ключевые слова: периостин, астма, дети, витамин D, спирограмма, прогноз.

Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma

S.S. Masalskiy^{1,2}, A.S. Kalmykova², O.P. Ukhanova², Y.S. Smolkin¹, I.V. Markarova³,
F.M. Takushinova^{2,3}

¹ SCCC Allergology and Immunology, Moscow, Russia

² Stavropol state medical university, Stavropol, Russia

³ City children clinical hospital named G. K. Phillipskiy, Stavropol, Russia

The article presents an analysis of the use of periostin, eosinophilia, FEF₅₀ and 25(OH)D, the markers of allergic inflammation in school age patients with uncontrolled asthma.

Traditional markers weren't associated with severity and worsening of asthma.

Relatively higher serum periostin (SP) values were established in patients with moderate asthma compared with mild asthma. The protein concentration of 5 ng/ml can be used as a cut-off point for patients with ≥2 exacerbation per year.

SP is the only traditional marker (blood eosinophilia, IgE, FEV₁) which has showed a relationship with the severity and number of exacerbation of asthma in children. A high level of periostin increases the risk of frequent exacerbation of asthma (OR 1.15, CI 95% 1.01, – 1.295, p = 0.027).





Concentrations of 25(OH)D were found to be lower in bronchial asthma with frequent exacerbation. High concentrations of vitamin D reduced the chances for a moderate-onset asthma (OR, 0.895, 95% CI: 0.830-0.965, $p < 0.01$) and frequent exacerbations (0.927 CI95%: 0.869-0.988, $p < 0.01$).

When using logistic binary regression, the model with 3 predictors (periostin, 25(OH)D, FEF₅₀) is able to predict a mild asthma in 90.2%, and moderate asthma – 60.0% of cases.

Keywords: asthma, periostin, children, vitamin D, spirometry, prognosis exacerbation.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма на сегодняшний день является одним из наиболее распространённых хронических заболеваний. По данным ВОЗ, астмой страдают около 300 млн человек. Несмотря на высокую распространённость астмы, с началом широкого внедрения терапии стероидами достигнута низкая смертность, но полное исчезновение симптомов заболевания достигается у небольшого числа пациентов [1, 2]. Основной целью терапии БА по GINA провозглашён контроль симптомов заболевания на основании жалоб больного с учётом факторов риска [3]. Уровень аллергического воспаления бронхиального дерева в настоящее время оценить затруднительно из-за необходимости использования сложного оборудования либо инвазивности эндоскопии. Появление серологических маркеров воспаления могло стать инструментом, который позволил бы расширить диагностические возможности аллерголога и улучшить контроль над воспалением у пациентов с БА. Существуют работы, показывающие, что подбор дозы противовоспалительной терапии на основании оценки уровня воспаления был более эффективен, чем на основании жалоб пациента [4].

В консенсусе GINA 2017 бронхиальная астма определяется как гетерогенное заболевание. Применительно к маркерам воспаления это означает вероятное отсутствие универсального маркера, подходящего для каждого варианта. Применительно к терапевтической практике выделяют несколько фенотипов астмы: аллергическую астму, неаллергическую астму, БА с ожирением, поздно начавшуюся астму, БА на фоне фиксированной обструкции. В основе патогенеза любого варианта лежит хроническое воспаление дыхательных путей, клинически проявляющееся типичными варьируемыми респираторными симптомами, но типы воспаления и клетки, принимающие в нем участие, могут быть различны [3, 5]. Концепция эндотипов воспаления в педиатрической практике

менее развита, некоторые эндотипы, характерные для взрослых, практически не встречаются в детском возрасте, но часть вариантов астмы начинаются в детстве [6]. Большинство случаев астмы, начиная со школьного возраста, представлена на первый взгляд однородным фенотипом аллергической бронхиальной астмы, который сохраняется далее в течение жизни [5]. Вместе с тем по нашим собственным данным и по данным P.G. Woodruff (2009), по уровню и механизму аллергического воспаления существуют значительные отличия даже внутри аллергического фенотипа [7].

Особенности могут быть обусловлены индивидуальными генетическими причинами, в том числе в строении и функции рецепторов к интерлейкинам, участвующим в эозинофильном воспалении [8]. Открытым остаётся вопрос о влиянии триггера обострения на тип воспаления. Так, например, курение и инфекции увеличивают миграцию нейтрофилов в слизистую и модифицируют эозинофильное аллергическое воспаление, что в конечном итоге приводит к снижению эффективности стероидов. Это нашло отражение в рекомендациях об увеличении дозы стероидов при курении, во время присоединения респираторных инфекций. Для вирус-ассоциированной астмы – одного из клинических вариантов БА у детей, в GINA указывается на положительный эффект ингибиторов лейкотриеновых рецепторов при обострениях, что отражает, по сути, фенотипический подход к лечению БА [3, 5, 6]. Однако базальный уровень активности воспаления при астме оценивается в настоящее время косвенно, вопросы применения маркеров эозинофильного воспаления в настоящее время разработаны недостаточно [6].

ОБЗОР СУЩЕСТВУЮЩИХ МАРКЕРОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ НА ПРАКТИКЕ

Существуют два основных направления практического применения маркеров воспаления: оцен-





ка проводимой терапии и риска будущих обострений, и подбор пациентов для биологической терапии. При применении моноклональных антител на 5-й ступени терапии БА по GINA остро встает необходимость выделения групп пациентов по уровню и спектру цитокинов [3]. Антитела к IgE, ИЛ-4а, ИЛ-5, ИЛ-13 способны показать максимум своего действия только у больных с соответствующим эндотипом астмы [9]. Отсутствие точки приложения препарата у пациентов может приводить к торпидному течению, неудовлетворительному ответу на терапию моноклональными антителами.

В настоящее время ведется поиск простых предикторов эффективности терапии и обострений. Оптимальным в практике был бы сывороточный маркер, который мог бы выполняться широким кругом лабораторий, был доступен по цене и коррелировал с типом и активностью воспаления. На роль предикторов традиционно предлагаются клетки и цитокины, занимающие ключевые роли в патогенезе заболевания. При оценке будущих обострений в качестве факторов риска GINA 2017 называет эозинофилию крови, низкую функцию легких и количество серьезных обострений за предшествующий год (≥ 1) [3]. В рутинной педиатрической практике в Российской Федерации в план обследования пациентов с БА входит спирограмма, подсчет эозинофилии периферической крови, определение общего и специфического IgE.

Маркером аллергической астмы и предиктором эффективности омализумаба является общий IgE. По собственным и литературным данным, уровень IgE плохо коррелирует с тяжестью и симптоматикой болезни – у пациентов с легкими проявлениями часто наблюдаются очень высокие показатели этого маркера [10].

Эозинофилия крови является предиктором обострений по GINA, маркером эффективности стероидов и антител к ИЛ-5 – реслизумаба, меплизумаба, бентрализумаба. В обзоре метаанализов, проведенном Н.Л. Petsky (2018), сообщается, что терапия стероидами на основании оценки легочной эозинофилии достоверно снижала риск обострений [11]. По данным других авторов, в детской практике эозинофилы не могут быть надежным показателем, на котором основывается терапия [6]. Для оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) – суррогатного маркера эозинофилии бронха, даются схожие рекомендации. FeNO может быть полезен при оценке эозинофилии бронхов, но требует оборудования и изменяет свой уровень на фоне респираторных инфекций [3, 11].

Сывороточный периостин является предиктором эффективности лебрикизумаба (анти ИЛ-13) и, по нашему мнению, может быть полезен в оценке уровня аллергического воспаления у пациентов с астмой [12]. В ранее публикуемых работах разбирались особенности концентрации периостина у пациентов с аллергической и неаллергической патологией [13, 14]. Периостин был открыт в 1993 году как неспецифический белок, впервые найденный при инфаркте миокарда и остеомиелите. Позже он рассматривался в пульмонологии как маркер фиброза легких и эозинофильной астмы у взрослых. Периостин синтезируется фибробластами под влиянием ИЛ-13 – одного из ключевых цитокинов Th2-воспаления. Интерлейкин-13 является pleiotropic цитокином, активирующим Т-клетки, натуральные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки и активированные макрофаги. Повышение уровня ИЛ-13 наблюдается у больных астмой и связано с тремя генами: POSTN

Сведения об авторах:

Масальский Сергей Сергеевич – врач аллерголог-иммунолог, ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: masalsky@live.com.

Калмыкова Ангелина Станиславовна – д.м.н. профессор, заведующая кафедрой педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, email: kangelina@mail.ru.

Уханова Ольга Петровна – д.м.н., профессор кафедры иммунологии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, email: uhanova_1976@mail.ru.

Смолкин Юрий Соломонович – д.м.н., главный врач ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», профессор кафедры иммунопатологии и иммунодиагностики ГОУ ИПК ФМБА, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: smolkinjurg@hotmail.com.

Маркарова Инна Валерьевна – заведующая педиатрическим отделением с аллергологическими койками ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5, email: markarova.inna@yandex.ru.

Такушинова Фатима Магомедовна – к.м.н., заведующая аллергологическим кабинетом ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского», г. Ставрополь, ул. Пономарева, д. 5, email: Tfm85@mail.ru.



(периостин), SERPINB2 и хлорид-канал дополнительный белок 1 (chloride-channel accessory protein 1 – CLCA1). При контакте с ИЛ-13 эпителиальные клетки бронхов экспрессируют mRNA, являющуюся переносчиком информации, и после этого фибробласты продуцируют периостин в межклеточный матрикс [13, 15, 16].

В последних работах Izuhara (2017) показана двойная роль периостина как сигнального цитокина и одновременно структурного компонента базальной мембраны бронха. Существуют работы, показывающие наличие интегрированного в мембрану $\alpha\nu$ -рецептора к периостину на поверхности клетки, т.е. периостин выступает сигнальным белком-переносчиком информации [15], после чего запускаются механизмы подслизистого фиброза ткани бронха. Метаанализ, проведенный Y. Liu (2018) у взрослых пациентов, показывает, что концентрация периостина коррелирует с повышением ИЛ-5, ИЛ-13 и ответом на терапию лебрыкумабом [12, 16].

Ряд метаанализов и оригинальных работ, посвященных витамину D при бронхиальной астме, позволил сделать попытку проследить влияние концентраций гидроксикальцеферола и периостина у детей на риски обострений [17–20]. Возможная взаимосвязь между маркерами может быть обусловлена тем, что периостин продуцируется фибробластами, на которых имеются специфические рецепторы VDR к кальциферолу, по данным Т.Б. Сенцовой (2016) полиморфно измененные у пациентов с бронхиальной астмой [21, 22].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить диагностическую ценность традиционных (IgE, эозинофилия крови, объем форсированного выдоха – ОФВ1) и новых предикторов аллергического воспаления (периостин и гидроксикальциферол) у пациентов в возрасте 6–17 лет. Проверить направление и силу связи каждого из маркеров с течением заболевания и риском обострений БА, одновременно оценить применимость сывороточного периостина в детской практике с использованием порядковой шкалы и регрессионной модели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое поперечное исследование 179 детей в возрасте 6–17 лет, проживающих на юге

России в г. Ставрополе. Все дети с БА поступали с активными жалобами и имели неконтролируемое на момент осмотра течение. Выполнено обследование пациентов в соответствии с существующими клиническими рекомендациями при БА, дополнительно определен периостин методом твердофазного ИФА с помощью теста ELISA-Kit-for-Periostin – (POSTN) – E97339Hu производства Cloud-Clone corp., США, Хьюстон. Статистические данные обрабатывались в программе IBMSPSS 23. Применялась медиана и квартили Me [Q1; Q3], критерии Манна-Уитни (U), Краскела-Уолисса (H), rs – корреляция по Спирмену, логистический регрессионный анализ.

Описательные данные выборки представлены в таблице 1.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значение традиционных маркеров.

Общий IgE

Колебания общего IgE в группе пациентов с БА находились в диапазоне от 2,7–2500 МЕ/мл с медианой значения 425,5 (141,1; 976,6) МЕ/мл, что значительно больше, чем в контрольной группе – 42 (18,5; 76,01) МЕ/мл ($p=0,0001$). Дети с БА в большинстве случаев были полисенсibilизированными (90,7%). Наблюдалось преобладание пыльцевой сенсibilизации в соответствии с климатическими условиями Юга России (длинный сезон цветения, преобладание луговых и сорных трав). Частота сенсibilизации к пыльце сорных трав составила 70,7%, к злакам – 73,3%, к деревьям – 38,7%. пациентов. Для бытовых аллергенов получены несколько меньшие значения: сенсibilизация к клещам пыли встречалась в 60% случаев, а к эпителию животных – у 73,3% пациентов, причем высокий класс сенсibilизации к выбранным микстам имели 37,4 и 45,3% обследованных соответственно. По степени совпадений частот встречаемости видно, что гиперчувствительность к пыльцевым и бытовым аллергенам сочеталась у одних и тех же пациентов. Уровень общего IgE в группах изолированной бытовой и пыльцевой сенсibilизации достоверно не различался ($p=0,44$): 151 (27; 403) и 246 (90; 513) МЕ/мл соответственно, но был закономерно выше в группе полисенсibilизированных пациентов – 739 (278; 1412) МЕ/мл.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели пациентов с БА, включенных в исследование

Фактор		Значение
Число пациентов		75
Возраст, лет		12,9±2,9
Длительность заболевания, лет		5,7±3,6
Возраст выставления БА, лет		7,0±3,0
Пол	мальчики, число пациентов	54 (72,0%)
	девочки, число пациентов	21 (28,0%)
Степень тяжести	легкая, число пациентов	51 (68,0%)
	среднетяжелая, число пациентов	24 (32,0%)
Контроль	полный, число пациентов	51 (68,0%)
	частичный и неконтролируемая БА, число пациентов	24 (32,0%)
IgE общий, МЕ/мл		479 (168; 1268)
Эозинофилы, $\times 10^9/\text{л}$		0,2 (0,0; 0,4)
ОФВ ₁ , % от нормы		91,0±15,9
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % от нормы		80,8±8,1
Моноенсибилизация, число пациентов		7 (9,3%)
Полиенсибилизация, число пациентов		68 (90,7%)
Сезонное обострение, число пациентов		61 (81,3%)
Вирусиндуцированное обострение, число пациентов		14 (18,7%)

При прямом попарном сравнении и при использовании корреляционного анализа в группах, разделенных по степени тяжести, уровню контроля, количеству обострений в год, по индексу массы тела, полу, достоверных различий по концентрации IgE не получено ($p > 0,05$).

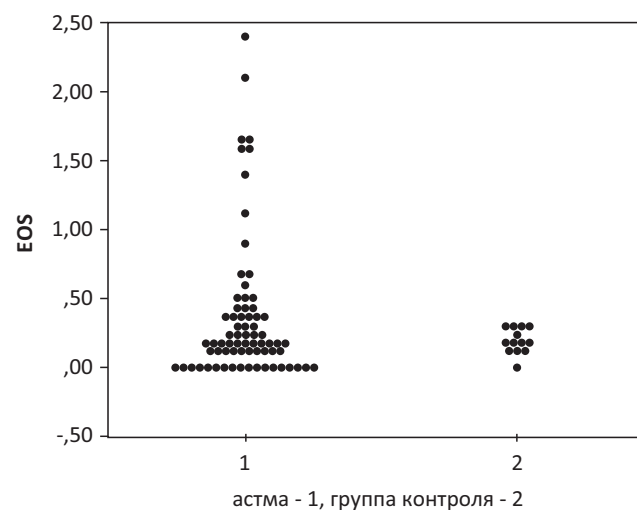
Эозинофилы в периферической крови

Эозинофилия крови в GINA 2018 называется достоверным фактором риска у взрослых пациентов с БА [3]. Однако оценка эозинофилии у детей в нашем исследовании сопровождается значительными трудностями из-за большого разброса полученных данных, которая может быть обусловлена генетическими и внешними факторами. В нашем исследовании уровень эозинофилии крови у детей с БА колебался в диапазоне от 0 до $2,4 \times 10^9/\text{л}$, с медианой $0,20 (0,10; 0,41) \times 10^9/\text{л}$, что не отличалось от значений, полученных в группе контроля – $0,20 (0,10; 0,30) \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,83$ (рисунок 1).

Средние значения эозинофилов крови у пациентов с БА в нашем исследовании являются нормальными согласно референсным данным (<5%), обычно приводимым в гемограмме и международ-

ных руководствах [15]. Пороговые значения периферической эозинофилии по GINA для повышенного риска обострений $> 0,3 \times 10^9/\text{л}$ [3, 23]. По нашим данным, до 75% пациентов, включенных в исследование, имели эозинофилию менее 5%, учитывая, что все дети поступали в стадии обострения.

Рисунок 1. Распределение эозинофилии крови у детей с БА (1) и в группе контроля (2)



Подобно общему IgE, не получено данных о влиянии на уровень эозинофилии крови возраста, пола, стажа БА, ИМТ у детей 6–18 лет. Степень тяжести и количество обострений не оказывали влияние на эозинофилию крови: медианы в группах составили $\approx 0,2 \times 10^9/\text{л}$ без достоверных различий ($p > 0,05$).

Другим препятствием в использовании периферической эозинофилии крови в рутинной практике является её вариабельность в зависимости от сезона. Триггер обострения оказывает достоверное влияние на эозинофилы крови ($p = 0,046$): у пациентов, поступивших зимой с вирус-индуцированными обострениями, выявлен низкий уровень эозинофилии: Me (Q1:Q3) = 0,11 (0,0; 0,21) $\times 10^9/\text{л}$. В сезон интенсивного цветения – с апреля по октябрь, у пациентов медиана была равна 0,21 (0,10; 0,50) $\times 10^9/\text{л}$. Одновременно содержание эозинофилов крови у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией значимо отличалось от бытовой: 0,32 (0,20; 0,52) & 0,13 (0,0; 0,26) $\times 10^9/\text{л}$, соответственно ($p = 0,02$).

Корреляционные связи между традиционными показателями аллергического воспаления не обнаруживались или были слабыми. Средние значения IgE были значимо выше в группе с высокой эозинофилией ($> 0,3 \times 10^9/\text{л}$) и составили 631 (233; 1742) МЕ/мл по сравнению с 414 (134; 856) МЕ/мл в группе без эозинофилии ($p = 0,05$), линейной корреляционной взаимосвязи между эозинофилами и IgE сыворотки не получено ($r = 0,141$, $p = 0,24$).

Компьютерная спирометрия

Исследование дыхательных объемов является важным этапом диагностики респираторных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой. Обструктивные изменения на спирограмме выявляются по уровню снижения показателя ОФВ1, ФЖЕЛ и их соотношению (ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Генслара). ОФВ1 является наиболее воспроизводимым и часто используемым показателем для оценки ограничения воздушного потока [3, 24, 25].

В настоящее время, к сожалению, чувствительность спирометрии остаётся неудовлетворительной несмотря на использование современного оборудования и ужесточение норм. При использовании нормы порогового значения ОФВ1 ($< 70\%$), ранее предлагавшейся GINA, среди всех пациентов

с БА в нашей выборке обструкция диагностирована лишь у 10,7% пациентов, при использовании более жестких критериев (ОФВ1 $< 80\%$), рекомендованных в последнее время в национальных согласительных документах, обструктивные изменения зафиксированы у 25% пациентов [3, 26]. Учитывая, что пациенты поступали с жалобами на кашель и ограничение физической активности, возникает ситуация, что ОФВ1 не может быть использован для скрининга даже в группах средне-тяжелой астмы из-за хорошей специфичности, но низкой чувствительности [24].

По данным М.И. Анохина, при использовании средней объёмной скорости выдоха для диагностики обструкции отмечается большая чувствительность по сравнению с ОФВ1. Считается, что СОС50 больше зависит от дыхательного маневра и менее воспроизводимо, чем ОФВ1 [27, 28]. По другим данным, СОС50 может косвенно говорить об обструкции мелких бронхов, что более характерно для аллергической астмы у детей [24, 29]. М.И. Анохин (2012) приводит следующие данные по соотношению чувствительности и специфичности скоростных показателей у детей: специфичность ОФВ1 – 98%, чувствительность – 23%, для СОС50 чувствительность 47% при сходной специфичности [24]. По нашим данным, СОС50 оказался более чувствительным для диагностики обструкции у детей. Признаки обструкции (СОС50 $< 70\%$) в нашем исследовании были обнаружены у 52,6% пациентов, что согласуется с вышеприведенными данными литературы.

За счёт высоких значений жизненной ёмкости лёгких у детей индекс Генслара был менее 0,9 у большинства пациентов в нашем исследовании и обратно зависел от тяжести БА: при легкой БА – $82,65 \pm 6,55$ (ДИ 95%: 80,55–84,75) %; при среднетяжелой астме – $76,65 \pm 9,66$ (ДИ 95%: 72,13–81,17) % ($p = 0,018$).

В группах, разделённых по степени тяжести, достоверные различия получены по всем показателям, однако скоростные и объёмные показатели дают разнонаправленные результаты, что затрудняет оценку состояния пациента. Значительная часть скоростных показателей укладывается в нормальные референсные значения и требует динамической оценки (таблица 2).

При исследовании связей между течением заболевания и традиционными маркерами получены

Таблица 2. Средние значения спирометрических показателей в группах легкой (1) и среднетяжелой (2) БА

IgM и/или IgG к одному из ВГ или их сочетанию	Группа	Среднее значение, М	SD, стандартное отклонение	95% доверительный интервал среднего	Достигнутый уровень различия
ОФВ1	1	94,95	14,28	90,38 – 99,52	p = 0,007
	2	82,30	16,43	74,61 – 89,99	
СОС50	1	76,42	22,37	69,27 – 83,58	p = 0,01
	2	55,35	20,18	45,9 – 68,80	
Индекс Генслара	1	82,65	6,55	80,55 – 84,75	p = 0,018
	2	76,65	9,66	73,13 – 81,17	

неудовлетворительные результаты: отсутствие различий при сравнении независимых групп и корреляций между традиционными маркерами БА (эозинофилы крови, IgE, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) в группах пациентов с БА, разделенных по количеству обострений в год и степени тяжести.

Периостин

Новый маркер воспаления, ассоциированного с ИЛ-13, сывороточный периостин (СП) в нашем исследовании показал обнадеживающие результаты. Уровень СП у пациентов с бронхиальной астмой имел достоверные различия по сравнению с детьми без аллергических заболеваний: при БА концентрация периостина колебалась в диапазоне 0,17–22,26 нг/мл, с Me=3,93 (1,94; 7,87) нг/мл; в группе контроля – от 0,1 до 4,54 нг/мл, Me=0,63 (0,25; 1,20) нг/мл ($U=205,5$, $Z=-5,23$, $p=0,001$).

В группах, разделённых по степени тяжести, различия были достоверные: при легкой БА – 3,14 (1,80; 5,42) нг/мл, при среднетяжелой – 5,71 (3,52; 10,53) нг/мл ($p=0,03$) (рисунок 2).

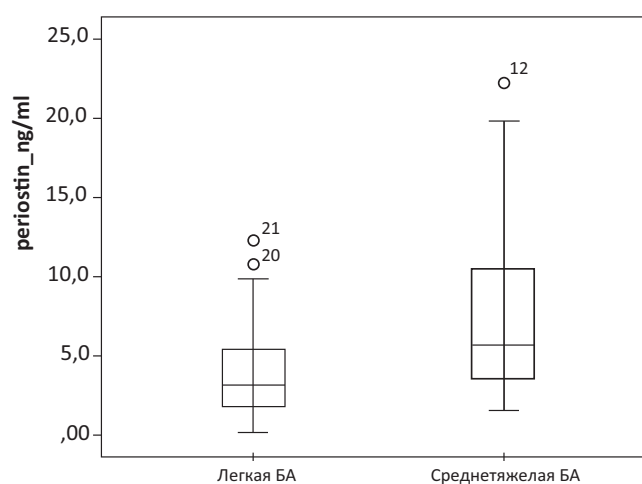
С целью объективизации жалоб при углублённом опросе было проанализировано количество обострений у детей за год. Количество обострений в наблюдаемой группе пациентов колебалось от 0 до 10 в год; Me (Q1; Q3) = 2 (1; 4) в год. Количество пациентов с обострениями ≤ 1 в год составило 42,7%; пациентов с обострениями ≥ 2 в год – 57,3%. Сывороточный периостин был достоверно больше во 2-й группе: Me (Q1; Q3) 2,82 (1,41; 5,53) и 4,96 (2,90; 8,31) нг/мл ($p=0,019$).

Для пациентов с обострениями ≤ 2 в год медиана СП – 3,26 (1,79; 5,53) нг/мл, в группе с обострениями более 3 в год наблюдались достоверно более

высокие показатели – 5,55 (3,31; 8,74) нг/мл ($p=0,016$).

В обоих случаях пациенты с обострениями – точка отсечения высокого уровня периостина, характерная для пациентов с более частыми обострениями, составила ≈ 5 нг/мл (рисунок 2). Корреляционный анализ по Спирмену показал достоверно низкий уровень корреляции частоты обострений в год с уровнем сывороточного периостина, ($r=0,3$, $p=0,011$). У пациентов исключительно с пылевой сенсibilизацией корреляционная связь резко возрастает до средней силы и составляет $r=0,581$, $p=0,014$. Данный феномен, вероятно, связан с увеличением доли пациентов с высоким аллергическим Th2-ответом при воздействии пылевого триггера. Поэтому кластер пациентов с пылевой сенсibilизацией представляется наиболее перспективным для дальнейших исследований как для изучения роли периостина,

Рисунок 2. Сравнение концентраций периостина у больных со среднетяжелой и лёгкой БА



так и для отбора пациентов для групп биологической терапии.

С помощью ROC-анализа построены кривые соотношения чувствительности и специфичности для оценки применимости СП в практике. Для пациентов с количеством обострений ≤ 1 в год точка отсечения 5 нг/мл соответствует 72% чувствительности и 51% специфичности показателя

достоверно с показателями функции внешнего дыхания по данным компьютерной спирографии.

Роль кальциферола при аллергических болезнях широко обсуждается в последнее время [18,19,33]. Одновременно с периостинном и традиционными маркерами в исследовании определена концентрация 25(ОН)D у пациентов с БА [34]. Были выявлены достаточно широкие колебания кон-

Таблица 3. *Значимость коэффициентов регрессии традиционных маркеров БА при однофакторном анализе*

Предсказываемый признак	Достоверность Ехр (В), р			
	IgE	EOS	ОФВ ₁	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ
Число обострений в год	0,91	0,22	0,49	0,21
Степень тяжести	0,44	0,73	0,03*	0,01*

Примечание: * $p < 0,05$.

(AUC=0,66, $p=0,019$). Для пациентов, имеющих два и более приступов, чувствительность/специфичность составляет 71/38% (AUC=0,68, $p=0,019$), что далеко от «идеального» предиктора, однако для традиционных маркеров (эозинофилов, IgE и ОФВ₁) вообще не получено достоверных результатов.

При анализе групп пациентов, имеющих обострения более 4 раз в год, различия в концентрации между группами перестают обнаруживаться. Вероятно, что среднетяжелая астма с обострениями ≈ 3 раза в год сочетается со стабильным повышением уровня периостина и персистирующего аллергического воспаления, что в общем согласуется с ранее полученными данными у взрослых [30–32].

Связь периостина с функцией внешнего дыхания у пациентов с БА представляется интересной, но сложно проверяемой, учитывая вариабельность и изначально высокие показатели спирограммы у детей. В группах, разделённых по медиане СП (3,96 нг/мл) и по условному высокому уровню, равному 5 нг/мл, по показателям ОФВ₁ и СОС50 достоверных различий не получено ($p > 0,05$). Мы предполагаем, что уровень воспаления связан с изменениями функции внешнего дыхания, но спирографические показатели являются недостаточно чувствительными для фиксации этих изменений. В нашем исследовании СП не коррелировал

центрации: от 5,28 до 53,54 нг/мл. В возрасте 6–18 лет у детей не обнаружено достоверных различий в группах, разделённых по полу, возрасту, стажу заболевания ($p > 0,05$).

Среднее значение 25(ОН)D при БА составило $24,76 \pm 9,47$ (95% ДИ: 22,50–27,02) нг/мл, что было недостоверно меньше, чем в группе контроля – $29,37 \pm 10,32$ (95% ДИ: 23,66–35,09) нг/мл ($p=0,1$). Концентрации гидроксикальциферола соответствуют недостаточному уровню обеспеченности витамином D, что соотносится с ранее полученной частотой гиповитаминоза у детей в других возрастных группах [35].

При разделении пациентов по степени тяжести выявлено, что дефицит витамина D встречался чаще в группе среднетяжелой БА (45,8%) по сравнению с легкой БА (27,5%) и группой контроля (20,7%), $p=0,017$. Нормальные показатели 25(ОН)D имели: при среднетяжелой астме только 8,3%; при легкой – 37%; в группе контроля – 46,7% детей.

Количество обострений и степень тяжести отрицательно коррелировали с концентрацией 25(ОН)D, сила связи была умеренной ($\text{ros} = -0,38$, $p=0,001$ и $r = -0,37$, $p=0,002$ соответственно).

Данные согласуются с ранними источниками о наличии недостаточности 25(ОН)D при БА [18, 19]. Для пациентов Юга России с большим количеством солнечных дней в году подобные закономер-

ности выявлены впервые и подробно рассматривались в ранних публикациях [34]. Коротко отметим, что медленные темпы естественного прироста за летний период гидроксикальциферола не позволяли достигнуть нормы в группе среднетяжелой астмы. У пациентов с легкой степенью БА концентрация витамина D увеличивается с $19,51 \pm 7,34$ до $28,44 \pm 9,52$ нг/мл ($p=0,03$); при среднетяжелой

регрессии. Проверены модели с количеством обострений >2 в год. Определение СП способно предсказать до 66,7% результатов модели «периостин – частые обострения» с отношением шансов ОШ 1,15, (ДИ 95% 1,016–1,295), $p=0,027$, т.е. с повышением показателя СП на 1 нг/мл вероятность попасть в группу с частыми обострениями БА возрастает на $\approx 15\%$. Причём в случае редких

Таблица 4. *Предсказательная способность периостина при логистическом регрессионном анализе (во всех случаях $p < 0,05$)*

Модель	Однофакторный анализ		
	Наблюдения	% правильных	Общий %
Степень тяжести	Легкая	94,0	73,6
	Среднетяжелая	27,3	
Число обострений в год	0–2	91,7	66,7
	≥ 3	16,7	

БА прирост меньше и недостоверный, от $16,70 \pm 5,26$ до $21,57 \pm 7,37$ нг/мл ($p=0,11$).

ПРИМЕНИМОСТЬ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ БА

Влияние концентраций маркеров БА на течение заболевания может быть проверена с помощью регрессионного логистического анализа на основе оценки концентрации предикторов за предыдущий период.

При применении метода бинарной логистической регрессии для изучения связи содержания IgE и эозинофилии со степенью тяжести астмы анализ показал неудовлетворительные результаты. Достоверные результаты получены только для спирографических показателей, но необходимо учитывать, что ОФВ1 входит в критерии степени тяжести, поэтому его влияние сложно трактовать корректно (таблица 3).

Однофакторная бинарная регрессия показала значимую связь между астмой с обострениями ≥ 3 в год и низкой концентрацией витамина D. Высокие концентрации витамина D снижали шансы на среднетяжелое течение астмы (ОШ 0,895, ДИ 95%: 0,830–0,965, $p < 0,01$,) и на частые обострения (0,927 ДИ95%: 0,869–0,988, $p < 0,01$).

Прогностическая способность периостина сыворотки проверена методом логистической

обострений модель с низкой концентрацией периостина показывает точность в 91,7% случаев (таблица 4).

Многофакторная модель на основании данных концентрации сывороточного периостина, 25(ОН)D и СОС50 позволяет объяснить около 50% изменчивости признака ($RN = 0,504$) и предсказать до 80,3% правильных ответов, достоверность модели выше для лёгкой степени астмы (90,2%) по сравнению со среднетяжелой степенью (60,0%). Шансы на среднетяжелое течение БА возрастают при повышении периостина на 1 нг/мл $\approx 17\%$, при понижении 25(ОН)D на 1 нг/мл $\approx 12\%$, при снижении СОС50 на 1% $\approx 6\%$, что может быть использовано в качестве факторов риска для оценки течения БА и прогнозирования объема терапии у ребенка (таблица 5).

Учитывая, что в фокусе исследования было изучение роли периостина в аллергическом воспалении у детей, можно выделить группы низкого, умеренного и высокого и очень высокого риска по точкам отсечения концентрации СП для разного количества обострений (таблица 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Степень тяжести заболевания и количество обострений за прошедший год остаются важными показателями, связанными с концентрацией совре-

Таблица 5. Значения коэффициентов модели при многофакторном регрессионном анализе модели «Степень тяжести = константа +25(ОН) D + сывороточный периостин + СОС₅₀»

Показатель	В (SE)	ОШ (95% ДИ)	χ^2 (p), модели	R^2_N
Степень тяжести БА (среднетяжелая БА)				
Периостин	0,161	1,17 (0,96–1,44)	27,43 (0,0001)	0,504
25(ОН)D	–0,125	0,88 (0,80– 0,98)		
СОС50	–0,067	0,94 (0,89–0,98)		
Константа	5,735			

менных медиаторов воспаления. Данные анамнеза и современные маркеры взаимно положительно коррелируют между собой.

Традиционные маркеры аллергического воспаления у детей по собственным данным не были напрямую связаны с количеством обострений БА. Определение общего IgE не приносит пользы для диагностики течения БА и может быть рекомендовано для уточнения первичного фенотипа БА, степени и риска сенсibilизации. Эозинофилия, вероятно, должна рассматриваться в сочетании с другими маркерами в динамике у каждого больного. Уровень эозинофилии колебался в зависимости от триггера обострения и сенсibilизации пациента. Следовательно, точки отсечения уровня эозинофилов при оценке риска обострений для пациентов с

сезонной сенсibilизацией будут выше, чем при бытовой гиперчувствительности. Кроме того, необходимо учитывать, что одна треть пациентов (34,7%) с высокой эозинофилией по GINA ($>0,3 \times 10^9$) имели легкое течение астмы и редкие обострения. Можно предположить необходимость пересмотра референсных значений эозинофилии для разных фенотипов БА.

Связь низких концентраций гидроксикальциферола и астмы с частыми обострениями не вызывает сомнения. Не утверждая, что терапия витамином D3 показана при аллергической астме для улучшения контроля симптомов, целесообразно рассмотреть вопрос о более тщательном наблюдении за уровнем витамина D у подростков и особенно у пациентов, имеющих среднетяжелое течение

Таблица 6. Группы риска на основании концентраций сывороточного периостина у детей 6–18 лет

Риск обострений	Периостин, нг/мл	Примечания
Низкий	0–1,85	Среднетяжелая степень БА и обострения, 3 и более в год, при СП $\leq 1,85$ нг/мл практически не встречаются; пациенты имеют низкий риск обострений, легкую степень тяжести БА или требуют пересмотра диагноза аллергического заболевания.
Умеренный	1,85–3,5	В группу попадают 17% пациентов со среднетяжелой степенью БА, остальные с легкой. Требуется динамический контроль симптомов пациента.
Высокий	3,5–10	В 75% случаев пациенты со среднетяжелой БА имеют содержание СП выше этого значения, в группу также может попасть 40% пациентов с легкой астмой, но, учитывая необходимость выявления неблагоприятного течения в детском возрасте, целесообразно ориентироваться на более низкие концентрации маркера. Повышение порогового значения до 5 нг/мл отсекает 72% пациентов с легкой БА и, соответственно, СП ≥ 5 нг/мл имеют 68% детей со среднетяжелой астмой.
Очень высокий	>10	Легкая степень БА не встречается. Рекомендация: при получении высоких цифр СП риск частых обострений очень высокий, в связи с чем необходимо частое наблюдение и обследование.

БА. В этой группе пациентов, вероятно, имеет место изначально низкий уровень 25(ОН)D, который хуже поддается естественной коррекции, что может быть связано с особенностями обмена холекальциферола при хроническом воспалении и с ограничением физической активности и времени инсоляции в сезон цветения растений.

Появление сывороточного маркера аллергического воспаления – сывороточного периостина, открывает новые перспективы по объективизации информации и персонализации подхода к терапии. Общий эндотип воспаления делает потенциально эффективным применение моноклональных антител к ИЛ-13, разрабатываемых для взрослых пациентов, при аллергической бронхиальной астме у детей. Выявленные группы риска на основании концентрации СП могут быть полезными при диагностике заболевания для определения фенотипа болезни, выборе тактики терапии и прогнозировании будущих обострений астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых: необходимо объединять усилия* / В.И. Трофимов, В.Н. Минеев, Ж.А. Миронова и др. // *Медицинский совет*. 2016. № 15. С. 28-32.
2. *Архинов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА* // *Пульмонология*. 2014. Т. 6. С. 87–93.
3. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention* [Электронный ресурс]. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, USA, and the World Health Organization. Режим доступа – <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
4. *The effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma* / D.C. Cowan, J.O. Cowan, R. Palmay et al. // *Thorax*. 2010. Т. 65. С. 384–390. DOI:10.1136/thx.2009.126722.
5. *Xie M., Wenzel S.E. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype* // *Chinese medical journal*. 2013. Vol. 126, № 1. P. 166.
6. *International consensus on (ICON) pediatric asthma* / N.G. Papadopoulos et al. // *Allergy*. 2012. Т. 67, № 8. P. 976–997.
7. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma* / P.G. Woodruff et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009. Vol. 180, № 5. P. 388–395
8. *Кобякова О.С., Кулманакова И.М. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой* // *Генетика*. 2002. Т. 38, № 12. С. 1–
9. *Anti-IL5 therapies for asthma* / H.A. Farne, A. Wilson, C. Powell et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 21;9:CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
10. *Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain* / I.Davila et al. // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2015. Т. 25, № 2. P. 120–127.
11. *Tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils): a systematic review and meta-analysis* / H.L. Petsky, C.J. Cates, K.M. Kew et al. // *Thorax*. 2018. Т. 23(12). С. 1110-1119. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-211540
12. *Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma* / Y. Liu, S. Zhang, R. Chen et al. // *Allergy & Asthma Proceedings*. 2018. Т. 39, № 5. P. 332–337. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4149
13. *Обзор роли периостина – нового биологического маркера при бронхиальной астме* / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2014. № 6. С. 5–8.
14. *Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Роль периостина в фенотипировании аллергической бронхиальной астмы у детей* // *Российский аллергологический журнал*. 2017. №1. С.88–90.
15. *Periostin in inflammation and allergy* / K. Izuhara et al. // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017. Т. 74, № 23. P. 4293–4303.
16. *Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials* / N.A. Hanania, P. Korrenblat, K.R. Charman et al. //

- The Lancet Respiratory Medicine*. 2016. Vol. 4, № 10. P. 781–796.
17. Dunican E.M., Fahy J.V. *The Role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations* // *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Vol. 12, № 2. P. 144–149.
 18. Free 25 (OH) D concentrations are associated with atopy and lung function in children with asthma / S.L. Pollard, J.J. Lima, E. Mougey et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2017. T. 119, № 1. P. 37–41.
 19. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / D.A. Jolliffe, L. Greenberg, R.L. Hooper et al. // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017. T. 5, № 11. P. 881–890.
 20. Biomarkers of Mineral and Bone Metabolism and 20-Year Risk of Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities Study / J. Ishigami, B.G. Jaar, C.M. Rebholz et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. T. 102, № 12. P. 4648–4657.
 21. Полиморфизм гена VDR у детей с аллергическими заболеваниями / Т.Б. Сенцова, И.В. Ворожко, О.О. Черняк и др. // *Российский аллергологический журнал*. 2016. № 2. С. 32–35.
 22. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Особенности обеспеченности витамином D при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. № 1 (52). С. 25–33.
 23. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review / G.A. Ramirez, M.R. Yacoub, M. Ripa et al. // *BioMed research international*. 2018. ID 9095275. С.1–28. DOI: 10.1155/2018/9095275
 24. Анохин М.И. *Компьютерная спирометрия у детей*. М.: Бином, 2012. 104 с.
 25. Особенности нарушений функции внешнего дыхания у детей с обострением бронхиальной астмы / А.А. Лебедево, О.Е. Семерник, А.В. Демьяненко и др. // *Современные научные исследования и инновации*. 2017. № 3. С. 661–663.
 26. Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации (пересмотр 2017 г.) [Электронный ресурс]. Союз педиатров России, 2017. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_bronhast.pdf
 27. Forced expiratory flows' contribution to lung function interpretation in schoolchildren / B. Boutin, M. Koskas, H. Guillo et al. // *European Respiratory Journal*. 2015. T. 45(1). С. 107–115. DOI: 10.1183/09031936.00062814.
 28. Spirometry and Bronchodilator Test / Y.S. Sim, J.H. Lee, W.Y. Lee et al. // *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2017. T. 80, № 2. P. 105–112.
 29. Small airway function in children with mild-to-moderate asthmatic symptoms and healthy controls / H. Knihtilä, A. Kotaniemi-Syrjönen, A.S. Pelkonen et al. // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018. T. 121 (4). С.451–457.
 30. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA2LEN / A. James et al. // *Allergy*. 2017. Vol. 72. P. 1753–1760. <https://DOI.org/10.1111/all.13181>
 31. O'Dwyer D.N., Moore B.B. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017. T. 74 (23) P. 4305–4314 .
 32. Use of Serum Periostin as a Marker of Exacerbations of Asthma in Children / Y.S. Smolkin, S.S. Masalskiy, A.S. Kalmykova et al. // *Archives of Immunology and Allergy*. 2018. Vol. 1, № 1. P. 46–50.
 33. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials / H.M. Wolsk, B.L. Chawes, A.A. Litonjua et al. // *PloS one*. 2017. T. 12 (10). P. e0186657. DOI: 10.1371/journal.pone.0186657
 34. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Особенности обеспеченности витамином D при различном течении бронхиальной астмы у детей и подростков // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018. №1. С. 25–33.
 35. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, Т.Э. Боровик и др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015. T.94, № 1. С. 62–67. ■