

# АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 4 (51), декабрь 2017 г.

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

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

## При поддержке

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

## Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин  
Н.А. Лян

## Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

## Научный консультант

Р.Я. Мешкова

## Редакционная коллегия

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

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



Ассоциация детских аллергологов  
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: [www.adair.ru](http://www.adair.ru)  
E-mail: [adair@adair.ru](mailto: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: 15.12.2017 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 51 • Number 4 • December 2017

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*  
Borisova Olga V., *Samara, Russia*  
Borodulina Elena A., *Samara, Russia*  
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*  
Cheburkin Andrei A., *Moscow, 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*

## ОБЗОР

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ <i>О.Н. Зайнуллина, З.Р. Хисматуллина, Д.В. Печкуров</i> .....	4
---	---

## ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С ПОЛЛИНОЗОМ <i>И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Е.В. Беляева, В.В. Ботвиньева, И.Е. Смирнов, Е.Г. Филянская</i> .....	10
---	----

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА <i>Н.Б. Мизгачева, А.В. Жестков, Т.И. Казанова</i> .....	16
--	----

ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ <i>Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак, А.И. Гордиенко</i> .....	24
--	----

САНАТОРНЫЙ ЭТАП МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ <i>Н.А. Лян, М.А. Хан, Е.Л. Вахова, Н.А. Микитченко, И.И. Калиновская, Л.В. Ковальчук</i> .....	28
--	----

# Contents

## REVIEW

MODERN METHODS OF ESTIMATION OF THE SKIN CONDITION WITH ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN <i>O.N. Zainullina, Z.R. Khismatullina, D.V. Pechkurov</i> .....	4
--	---

## ORIGINAL ARTICLE

CYTOKINE STATUS IN ADOLESCENTS WITH POLLINOSIS <i>I.I. Balabolkin, V.A. Bulgakova, E.V. Belyaeva, I.E. Smirnov, V.V. Botvinyeva, E.G. Filyanskaya</i> .....	10
---	----

EFFECTIVENESS OF COMBINED APPROACH TO PRIMARY PREVENTION OF ATOPIC DERMATITIS IN HIGH RISK CHILDREN <i>N.B. Mizgacheva, A.V. Zhestkov, T.I. Kaganova</i> .....	16
---	----

THE INFLUENCE OF HEALTH-SPA TREATMENT ON THE LEVEL OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ON THE BACKGROUND OF ANTI-VIRUS THERAPY <i>N.N. Kaladze, M.L. Babak, A.I. Ezernitskaya, A.I. Gordienko</i> .....	24
---	----

SANATORY STAGE OF REHABILITATION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA <i>N.A. Lyan, M.A. Khan, E.L. Vakhova, N.A. Mikitchenko, I.I. Kalinovskaya, L.V. Koval'chuk</i> .....	28
--	----

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

О.Н. Зайнуллина<sup>1</sup>, З.Р. Хисматуллина<sup>1</sup>, Д.В. Печкуров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара, Россия

*В представленном обзоре литературы приведены данные о методах, применяемых для оценки состояния кожного покрова при atopическом дерматите. Недостатком существующих тестовых систем является проблема несогласованности специалистов в одномоментной оценке основных индексов тяжести и распространенности заболевания, а также эффективности. Эта проблема решается с помощью инструментальных методов оценки морфофункционального состояния кожи. Общепринятым методом изучения морфологии кожи является биопсия. Главными недостатками гистологического метода являются инвазивность, остающийся рубец, возможные осложнения: инфицированная рана, развитие флегмоны. Существующие недостатки гистологического метода привели к внедрению неинвазивных органосохраняющих методов исследования: конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография. Данные методы позволяют объективизировать оценку эффективности лечения дерматозов. Развитие прижизненных методов морфофункционального исследования кожи, позволяющих определить состояние кожи в очагах и вне очагов поражения, оценить эффективность лечения, является основой персонализированной дерматологии.*

*Ключевые слова: atopический дерматит, кожа, методы диагностики, тестовая система, оптическая когерентная томография.*

## Modern methods of estimation of the skin condition with atopic dermatitis in children

O.N. Zainullina<sup>1</sup>, Z.R. Khismatullina<sup>1</sup>, D.V. Pechkurov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir state medical university, Ufa, Russia

<sup>2</sup> Samara state medical university, Samara, Russia

*The literature review provides data on the methods used to assess the skin state with atopic dermatitis. The drawback of the existing test system is the problem of inconsistency of specialists in the assessment of major indices of severity and the prevalence of the disease, as well as the efficiency. This problems is solved by using instrumental methods for evaluating the skin morphofunctional state. Biopsy is the generally accepted method in studying the skin morphology.*

*The main disadvantages of the histological method are invasiveness, the remaining scar, possible complications: infected wound, development of phlegmon. The existing drawbacks of histological method led to the introduction of non-invasive organ preserving research methods: confocal scanning skin microscopy, ultrasonography, optical coherence tomography. These methods allow to objectify the evaluation of a dermatoses treatment effectiveness. The development of intravital methods of morphofunctional skin study, that allows to identify the skin condition in and out the lesion, examine the treatment effectiveness is the basis of personified dermatology.*

*Keywords: atopic dermatitis, skin, diagnostic methods, test system, optical coherence tomography.*

Основным инструментом исследования в дерматологии долгое время оставался клинический метод. Недостатком этого метода является субъективность. Важным шагом по пути повышения объективности метода было создание тестовых систем, позволяющих количественно оценить тяжесть процесса при хронических дерматозах и эффективность проводимой терапии.

Одним из наиболее распространенных индексов в оценке проявлений atopического дерматита

(АтД) и основным инструментом для определения тяжести его протекания является индекс SCORAD. Он включает комплексную оценку трех информационных блоков: распространенность кожных поражений, их выраженность или интенсивность и субъективные симптомы [1].

Для оценки степени тяжести АтД был предложен индекс тяжести заболевания и площади поражения при экземе (Eczema Area and Severity Index – EASI). Индекс учитывает локализацию

процесса и выраженность ключевых признаков: эритема, инфильтрация/папулы/отек, эскориации и лихенификация. Показано статистически значимое соглашение между индексом EASI и другими общепринятыми индексами оценки тяжести АтД, а также подчеркивается индивидуальная направленность индекса, обеспечивающая всестороннюю оценку состояния пациента [2].

Создание и внедрение полуколичественных методов оценки клинической картины является важным шагом в оценке выраженности симптомов заболевания, следовательно, и оценки эффективности терапии. В тоже время серьезными недостатками тестовых систем являются проблемы несогласованности различных специалистов в одномоментной оценке основных индексов тяжести и распространенности АтД, а также невозможность их использования в оценке безопасности терапии. Также тестовые системы ограничивают оценку состояния кожных покровов пациента только описанием очагов поражения, при этом кожа, свободная от высыпаний, остается вне поля зрения специалиста. Работы, подтверждающие изменения невовлеченной кожи больных АтД, вызывают повышенный интерес, так как во многом остается неизвестным, какие триггерные факторы и какие конкретные механизмы запускают патологические процессы в клинически здоровой коже. Кожа больных АтД, свободная от высыпаний, отличается от кожи подобной локализации здоровых людей повышенной сухостью и большей потенциальностью к воспалению в ответ на раздражение [3]. Гистологически в коже больных атопическим дерматитом, свободной от высыпаний, обнаруживали Т-клеточный инфильтрат [4]. Предварительные результаты изучения морфологического состояния кожи больных хроническими дерматозами к моменту регресса клинических проявлений и окончанию терапии демонстрируют резидуальные признаки патологического процесса [5], что может служить причиной ран-

них рецидивов при несвоевременном окончании проводимого лечения.

Задача персонализации терапии, оценки ее эффективности и безопасности с учетом объективного состояния кожи может быть решена только на основе использования инструментальных методов оценки морфофункционального состояния кожи [6]. Методы исследования морфологии кожи делятся на инвазивные и неинвазивные. Общепринятым методом изучения морфологии кожи остается эксцизионная или инцизионная биопсия, позволяющая изучать морфологию ткани на уровне клетки.

Согласно гистологическим исследованиям воспалительных дерматозов, несоответствие ранее установленных диагнозов результатам гистологической диагностики составило 21%. В 7% случаев предварительный клинический диагноз изначально вообще не был установлен и был впервые выявлен только после проведения гистологического исследования [7]. Внедрение гистологической диагностики на основе использования видеоинформационных технологий (экспертной системы «ГИСТОДЕРМ») позволила повысить точность в установлении диагноза на 26,6% [8].

При высокой информативности метод имеет существенные недостатки, исключающие его многократное и мультиочаговое использование. Ограниченные возможности морфологических исследований, очевидно, послужили причиной недостаточного объема информации о морфофункциональных особенностях клинически здоровой кожи больных хроническими дерматозами, отсутствие которой, с одной стороны, не позволяет составить полного представления о механизмах развития заболевания, а с другой – в полной мере оценить эффективность, а самое главное – безопасность существующих методов лечения.

В последние годы для диагностики и оценки эффективности проводимой терапии заболеваний кожи находят применение методы неинва-

#### Сведения об авторах:

**Зайнуллина Олеся Николаевна** – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: olisenok@mail.ru.

**Хисматуллина Зарема Римовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО ФГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, e-mail: hzr07@mail.ru.

**Печуров Дмитрий Владимирович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159, e-mail: dmprechurov@yandex.ru.

живной диагностики [9]. Развитие и внедрение в практику неинвазивных методов диагностики в настоящее время является актуальным для всех областей медицины, в том числе для дерматологии, что прежде всего связано с приоритетом безопасности исследований для пациента. Использование современных неинвазивных методов диагностики обеспечит одно из перспективных направлений развития дерматовенерологической службы, основанное на предсказательном персонализированном и профилактическом подходе к терапии больных дерматозами [10].

Современные неинвазивные методы исследования отличаются разрешающей способностью и глубиной проникновения. Одним из наиболее информативных методов, приближающихся по информативности к традиционной биопсии, является конфокальная сканирующая лазерная микроскопия кожи, которая позволяет послойно оценивать структуру кожи без ее повреждения. Метод впервые был внедрен в 1957 году М. Minsky [11] с целью исследования нейронной сети. В дерматологии данный метод получил развитие благодаря работам М. Rajadhyaksha и соавт. (1999) [12].

Отечественная научная школа, занимающаяся проблемами использования прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) в дерматологии, представлена группой ученых российской лаборатории по изучению репаративных процессов в коже Научно-исследовательского института молекулярной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Проводятся исследовательские работы по изучению возможностей КЛСМ в оценке морфофункционального состояния кожи, изучению маркеров возрастной инволюции кожи [13, 14], при оценке морфологической структуры кожи больных атопическим дерматитом [15].

Несмотря на очевидные достоинства прижизненной КЛСМ, широкое использование метода клиницистами ограничивается высокой стоимостью оборудования. В настоящее время делаются попытки разработки менее затратных и более компактных сканирующих технологий, что, возможно, сделает данный метод обследования более доступным.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – неинвазивный, безопасный и высокоточный метод

прижизненного исследования тканей, который используется в клинической практике более 50 лет и занимает ведущее место в алгоритме обследования пациента с различными заболеваниями. Впервые в дерматологии метод был использован в 1979 году [16]. Значительный прогресс в развитии высокочастотных систем визуализации позволил дифференцировать морфологические структуры эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки в норме и при патологии [17–19].

Сапожниковой Ю.А. (2016) впервые научно обоснована целесообразность оценки изменений морфофункциональных параметров кожи у больных хроническими дерматозами на всех клинических стадиях с помощью метода высокочастотного ультразвукового сканирования. Разработана методика билатерального сравнительного изучения очагов, основанная на определении асимметрии толщины и акустической плотности слоев кожи, что позволило разработать объективные ультразвуковые критерии диагностики и оценки эффективности терапии при каждой изучаемой патологии, не зависящие от категории пациентов и анатомической локализации патологического процесса [20]. С помощью ультразвукового сканирования кожи проводилась оценка безопасности и клинической эффективности применения мази Элоком и гидрокортизоновой мази у детей раннего возраста, страдающих АТД [21]. С использованием конфокальной лазерной оптической сканирующей микроскопии (КЛОСМ) и ультразвукового дермасканирования, позволивших визуализировать морфологическую структуру слоев кожи, проводилась оценка эффективности, переносимости и безопасности крема мометазона фууроата (Унидерм) при лечении АТД [22].

Отечественные ученые изучают возможности применения ультрасонографии в клинической практике врача-дерматолога и косметолога. А.П. Безуглый и соавт. доказали эффективность использования метода в диагностике конглобатной формы угрей, рубцовых изменений, изучении возрастных изменений и объективном мониторинге эффектов косметологических процедур при коррекции возрастных изменений и контроле глубины введения препаратов для контурной пластики [23, 24], продемонстрировали

возможности УЗИ в исследовании новообразований кожи.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) – высокоразрешающий (от 3–5 до 25 мкм) метод визуализации структуры биотканей, приближающийся по информативности к традиционной биопсии, позволяет получать информацию о морфологическом состоянии здоровой и патологически измененной кожи в реальном времени, может эффективно использоваться в качестве альтернативы традиционной инцизионной биопсии для прижизненной оценки морфофункционального состояния кожи. Принцип ОКТ базируется на низкокогерентной интерферометрии, эквивалентной технике «А-скан» ультразвуковой томографии. Техника «А-скан» была впервые разработана в Эссенском университете и использована для изучения тканей глаза [25]. Эта неинвазивная техника, позволяющая в реальном времени получать изображение поперечного среза биологической ткани, в том числе кожи. Так, Шливно И.Л. (2014) осуществлена идентификация компонентов изображений тонкой и толстой кожи у больных с АТД, полученных методом оптической когерентной томографии с использованием метода математического моделирования Монте-Карло [10].

В ряде медицинских областей оптическая когерентная томография превратилась из перспективного метода оптической визуализации в стандартный метод диагностики. С 1997 года начинается широкое внедрение ОКТ в дерматологию. В настоящее время несколько научных групп в мире посвящают свою деятельность изучению кожи методом ОКТ. В России научная школа, занимающаяся неинвазивными методами исследования в дерматологии, в частности ОКТ, существует с 1997 года и возглавляется профессором Петровой Г.А. За это время были разработаны основы практического применения ОКТ в дерматологии, разработана терминология, критерии оценки и сформулированы оптические признаки здоровой и патологически измененной кожи, необходимые для практической реализации метода ОКТ [26, 27].

Анализ литературы, посвященной исследованиям возможностей ОКТ, показывает, что в настоящее время данный метод стремительно развивается. Актуальность дальнейшего разви-

тия оптической когерентной томографии заинтересованность специалистов, использующих этот метод в своей работе, подтверждается созданием сайта [28], публикующего все исследования, проводимые в данной области. На сегодняшний день сайт содержит около 400 страниц и более 7000 публикаций.

Показателем барьерной функции кожи и инновационным методом для измерений потери воды является индекс ТЭПВ – трансэпидермальная потеря воды [29]. ТЭПВ характеризует пассивное распространение воды от гидратированных слоев эпидермиса к более низкому водному содержанию поверхностных слоев. Вода, достигшая рогового слоя, частично испаряется с поверхности кожи, частично сохраняется благодаря присутствию в роговом слое натуральных увлажняющих факторов (NMF) [30].

В случае повреждения кожного барьера кожа менее эффективно сдерживает воду, и, следовательно, индекс ТЭПВ возрастает. Исследования ТЭПВ у больных различными дерматозами с нарушенным барьером кожи, таких как атопический дерматит, псориаз, ихтиоз и контактный дерматит, продемонстрировали значительное увеличение показателя [31–33]. Эвапориметры (приборы, служащие для измерения испарения воды), широко известны и доступны [34–36].

Наряду с ТЭПВ защитную функцию кожного барьера принято оценивать методом корнеометрии, измеряющим увлажненность рогового слоя. Роговой слой состоит из богатых белком корнеоцитов, которые содержат растворимый в воде NMF (натуральный увлажняющий фактор), обеспечивающий сохранение воды. Неспособность рогового слоя удерживать воду влияет как на физические, так и на функциональные свойства кожи [37]. С целью измерения содержания воды роговым слоем используются электрические методы измерения влажности (измерение проводимости, емкости или импеданс), микроволновые и спектроскопические методы [38].

Значительный объем исследований и доказанная высокая информативность методов позволили исследователям включить ТЭПВ и гидратацию в тестовую систему оценки тяжести АТД – OSSAD. В отличие от шкалы SCORAD, это первая тестовая система, учитывающая функциональное состояние эпидермального барьера [39].

Таким образом, развитие и внедрение в практику современных неинвазивных методов диагностики, позволяющих осуществлять мультиочаговое и динамическое наблюдение за состоянием кожи в очагах и вне очагов поражения, до и в процессе терапии является основой современной персонализированной дерматологии. Приоритеты безопасности пациента на диагностическом и терапевтическом этапах стимулируют дальнейшее развитие и внедрение в практическую дерматологию современных неинвазивных методов исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score* / A.P. Oranje, E.J. Glazenburg, A. Wolkerstorfer et al. // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol. 157. P. 645–648.
2. *Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme* / N. Barbier, C. Paul, T. Luger et al. // *British Journal of Dermatology.* 2004. Vol. 150, №1. P. 96–102.
3. *New insights into atopic dermatitis* / D.Y. Leung, M. Boguniewicz, M.D. Howell et al. // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113, №5. P. 651–657.
4. *Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities* / M. Suarez-Farinas, S.J. Tintle, A. Shemer et al. // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, № 4. P. 954 – 964.
5. *Прижизненный ОКТ-мониторинг морфологических изменений кожи как контроль эффективности лечения дерматозов* / Г.А. Петрова, И.Л. Шливко, М.В. Зорькина и др. // *Клин. дерматология и венерология.* 2008. № 1. С. 36–40.
6. *Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии* / Ю.Ю. Штиршина-дер, А.В. Миченко, О.Р. Катунина и др. // *Вестн. дерматологии и венерологии.* 2011. №5. С.41–53.
7. *Минулин И.К., Платонова О.В., Богданов Г.В. Мониторинг клиничко-морфологической диагностики кожных заболеваний по данным гистологической лаборатории РККВД* // *Тез. науч. работ конференции дерматологов и венерологов Приволжского федерального округа. Казань, 2011. С. 74–77.*
8. *Организация гистологической диагностики дерматозов с использованием видеотехнологий* / А.В. Самцов, В.В. Барбинов, Д.А. Решетник и др. // *Вест. дерматологии и венерологии.* 2012. №6. С.11–19.
9. *Безуглый А.П., Жукова О.В., Петунина В.В. Современная диагностика кожи и доказательная косметология* // *Клин.дерматология и венерология.* 2010. №5. С.110–112.
10. *Шливко И.Л. Возможность индивидуализации, контроля эффективности и безопасности терапии дерматозов на основе оценки морфофункционального состояния кожи методом ОКТ: Автореф. дис. д-р. мед. наук.* М., 2014. 48 с.
11. *Minsky M. Memoir on inventing the confocal scanning microscopy* // *Scanning.* 1988. Vol. 10. P. 128–138.
12. *In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology* / M. Rajadhyaksha, S. Gonzalez, J.M. Zavislan et al. // *J. Invest. Dermatol.* 1999. Vol.113. P. 293–303.
13. *Иванова Е.В., Ткаченко С.Б., Агафонова С.Г. Конфокальная лазерная микроскопия в изучении структурных особенностей кожи* // *Эксперимент. и клин. дерматокосметология.* 2010. №6. С. 3–10.
14. *Кузьмина Т.С., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Сравнительная характеристика классического гистологического исследования и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии как методов изучения морфофункционального состояния кожи* // *Клин. дерматология и венерология.* 2009. №1. С. 23–27.
15. *Лукашева Н.Н., Ткаченко С.Б., Потекаев Н.Н. Возможности прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в оценке патоморфологических изменений при аллергодерматозах* // *Эксперимент. и клин. дерматокосметология.* 2008. №5. С. 32–36.
16. *Alexander H., Miller D.L. Determining skin thickness with pulsed ultra sound* // *J. Invest. Dermatol.* 1979. Vol. 72. P. 17–19.
17. *Патогенез и гистоморфологические особенности рубцовых изменений кожи* / О.В. Жукова,

- Н.Н. Потеекаев, А.Г. Стенько и др. // *Клин. дерматология и венерология*. 2009. №3. С. 4–9.
18. *Ультразвуковая диагностика новообразований кожи* / М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина и др. // *Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. Т. 20, №3. С. 51–55.
  19. Schmid-Wendtner M.H., Dill-Muller D. *Ultra sound technology in dermatology* // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008. Vol. 27. P. 44–51.
  20. Сапожникова Ю.А. *Ультразвуковое сканирование в оценке морфологии кожи у больных хроническими дерматозами: Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2016. 24 с.*
  21. Кравченя С.С., Бакулев А.Л. *К вопросу о безопасности и эффективности применения мометазона фуората при atopическом дерматите у детей раннего детского возраста (клинико-ультрасонографическое исследование)* // *Клин. дерматология и венерология*. 2010. №3. С. 47–51.
  22. Потеекаев Н.Н., Жукова О.В., Лукашева Н.Н и др. *Неинвазивные методы диагностики в оценке эффективности наружной терапии хронических воспалительных дерматозов* // *Клин. дерматология и венерология*. 2010. №2. С. 35–40.
  23. Безуглый А.П., Жукова О.В., Петунина В.В. *Современная диагностика кожи и доказательная косметология* // *Клин.дерматология и венерология*. 2010. №5. С.110–112.
  24. *Ультразвуковая диагностика новообразований кожи*/ М.И. Курдина, Л.А. Макаренко, Н.Ю. Маркина и др. // *Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009. Т. 20, №3. С. 51–55.
  25. *In vivo optical coherencetomography* / A.F. Fercher, C.K. Hitzenberger, W. Drexler et al. // *Am. J. Ophthalmol.* 1993. Vol.116, №1. P. 113–114.
  26. *Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображения здоровых покровных тканей полового члена* / Г.А. Петрова, М.В. Зорькина, И.Л. Шливкои др.// *Рос. журнал кожных и венерич. болезней*. 2008. №5. С. 77–79.
  27. *Экспериментальная идентификация компонентов ОКТ-изображений здоровой тонкой кожи человека* / Г.А. Петрова, К.С. Петрова, И.Л. Шливкои др.// *Рос. журнал кожных и венерич. болезней*. 2008. № 6. С. 53–55.
  28. OCTNews [сайт] // URL: <http://www.octnews.org/category/5/dermatology/>.
  29. Spruit D., Malten K.E. *Water vapour loss and skin barrier. An evaluation and some new findings* // *Trans St. Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971. Vol. 57. P. 167–176.
  30. Verdier-Sevrain S., Bonte F. *Skin hydration: a review on its molecular mechanisms* // *J.Cosmet. Dermatol.* 2007. №6. P. 75–82.
  31. *Combination therapy improves the recovery of the skin barrier function: an experimental model using a contact allergy patch test combined with TEWL measurements* / J.P. Hachem, K. De Paepe, E. Vanpeee et al.// *Dermatology*. 2001. Vol. 202. P. 314–319.
  32. *Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopical dermatitis and lamellar icht-hyosis* / G.S. Pilgram, D.C. Vissers, H. van der Meulen et al. // *J. Invest. Dermatol.* 2001. Vol. 117. P. 710–717.
  33. *Нарушение эпидермального барьера у детей с atopическим дерматитом и его роль в развитии аллергической сенсибилизации и респираторной аллергии* / Н.Б. Мигачева, А.В. Жестков, Т.И. Каганова и др. // *Рос. аллергологич. журнал*. 2015. №5. С.39–48
  34. *Correlation of transepidermal water loss with skin barrier properties in vitro: comparison of three evaporimeters* / R. Elkeeb, X. Hui, H. Chan et al. // *Skin Res. Technol.* 2010. Vol. 16. P. 9–15.
  35. *Cutaneous bioengineering instrumentation standardization: the Tissue Viability Imager* / G.E. Nilsson, H. Zhai, H.P. Chan et al. // *Skin Res. Technol.* 2009. Vol. 15. P. 6–13.
  36. Sotoodian B., Maibach H.I. *Noninvasive test methods for epidermal barrier function* // *Clin. Dermatol.* 2012. Vol. 30, №3. P. 301–310.
  37. *Bioengineering of the skin: water and the stratum corneum* / J. Fluhr, P. Elsner, E. Berardesca et al. // London: CRC Press, 2005. P.97–102.
  38. *Non-invasive in vivo methods for investigation of the skin barrier physical properties* / R. Darlenski, S. Sassning, N. Tsankov et al. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009. Vol. 72. P. 295–303.
  39. *The objective severity assessment of atopical dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopical dermatitis* / I. Angelova-Fischer, A. Bauer, U.C. Hipleret et al. // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 153. P. 767–773. ■

## СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С ПОЛЛИНОЗОМ

И.И. Балаболкин<sup>1</sup>, В.А. Булгакова<sup>1</sup>, Е.В. Беляева<sup>2</sup>, В.В. Ботвиньева<sup>1</sup>,  
И.Е. Смирнов<sup>1</sup>, Е.Г. Филянская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 42 Департамента здравоохранения города Москвы»,  
г. Москва, Россия

*В статье представлены результаты комплексного обследования 45 подростков 10–17 лет, страдающих поллинозом. Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. Установлено, что у подростков, страдающих поллинозами, в период ремиссии болезни отмечается увеличение продукции ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, сопровождающееся повышением уровня общего IgE в сыворотке крови и свидетельствующее о превалировании Т2-иммунного ответа и участии атопии в их развитии. Повышение у подростков, страдающих поллинозами, уровня ИЛ-12 в сыворотке крови более выражено у больных с хронической воспалительной патологией ЛОР-органов и, возможно, направлено на усиление синтеза ИФН-α и подавление избыточного Т2-иммунного ответа. Развитие у обследованных подростков дисбаланса Th1/Th2 с преобладанием Т2-иммунного ответа и изменения цитокинового статуса являются определяющими факторами для возникновения у них болезней, обусловленных пыльцевой сенсибилизацией. Исследование совокупности различных цитокинов при поллинозах позволяет судить о функциональной активности различных клеток иммунной системы, тяжести аллергического процесса, степени активации Th2- и Th1-лимфоцитов, что следует учитывать при лечении этих форм аллергической патологии у детей.*

*Ключевые слова:* подростки, атопия, поллинозы, цитокиновый профиль, интерлейкины, интерфероны, общий IgE.

## Cytokine status in adolescents with pollinosis

I.I. Balabolkin<sup>1</sup>, V.A. Bulgakova<sup>1</sup>, E.V. Belyaeva<sup>2</sup>, I.E. Smirnov<sup>1</sup>,  
V.V. Botvinyeva<sup>1</sup>, E.G. Filyanskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> FSAI «National Scientific and Practical Center of Children's Health» of the Ministry of Health  
of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Detskaya Gorodskaya Poliklinika № 42, Moscow, Russia

*Comprehensively there were examined 45 adolescents of 10-17 years, suffering from hay fever. Serum cytokine content was determined by ELISA. Adolescents suffering from hay fever, in the remission of the disease were established to show an increase of production IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, accompanied by an increase in total serum IgE level. It indicates to the prevalence of Th2-immune response and participation of atopy in their development. The elevation of the IL-12 serum level in adolescents suffering from hay fever, more pronounced in patients with chronic inflammatory pathology of the upper respiratory tract, is possibly aimed at the reinforcement of the synthesis of IFN-α and suppression of the excessive Th2-immune response. The development of Th1/Th2 imbalance with predominance of Th2 immune response and changes in the cytokine status in examined adolescents are the determining factors for the occurrence of diseases due to pollen sensitization in them. The study of the assembly of various cytokines in pollinosis permits to destine about the functional activity of various cells of the immune system, the severity of the allergic process, the degree of activation of Th2 and Th1 lymphocytes, which should be considered in the treatment of these forms of allergic diseases in children.*

*Keywords:* pollinosis, atopy, adolescents, cytokine profile, interleukins, interferons, total IgE.

Поллинозы являются распространенной аллергической патологией у детей подросткового возраста. По данным эпидемиологических исследований, ими страдают от 5 до 20%

подростков [1–3]. Развитие поллинозов определяется воздействием генетических и средовых факторов [4, 5]. Возникновение поллинозов как болезни обуславливается сенсибилизацией орга-

низма к пыльцевым аллергенам с образованием специфических IgE и существенным влиянием атопии [5, 6]. Известно, что молекулярные механизмы развития атопических болезней связаны с изменением баланса цитокинов, продуцируемых Th1- и Th2-лимфоцитами за счет превалирования Th2-цитокинового профиля [7–9]. Влияние цитокинов на аллергический процесс может происходить на уровне образования специфических IgE, роста и дифференцировки эффекторных клеток, образования ими медиаторов [10–12]. Исследование различных цитокинов в совокупности позволяет судить о функциональной активности различных клеток иммунной системы, тяжести аллергического процесса, степени активации Th2- и Th1-лимфоцитов [13, 14]. Указанный аспект этой проблемы применительно к поллинозам у подростков до сего времени оставался мало исследованным.

**Цель работы** – изучение роли цитокинов в патогенезе поллинозов у подростков и возможности использования определения их показателей для оценки эффективности иммунотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 45 подростков, страдающих поллинозом. Возраст больных составил от 10 до 17 лет, из них мальчиков – 32, девочек – 13. У 10 пациентов симптомами поллиноза являлись аллергический ринит и аллергический конъюнктивит. У 24 подростков, помимо аллергического ринита и конъюнктивита, имела место бронхиальная астма как проявление поллиноза.

У 11 пациентов с поллинозом отмечались сочетанные проявления аллергического риноконъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита и крапивницы. По данным проведенного аллергологического обследования, у большинства подростков с поллинозами причинно-значимой была сенсibilизация к пыльце деревьев и трав. У 38 (84,4%) подростков поллинозу сопутствовала пищевая аллергия. У 17 (38,8%) подростков имела место изолированная пыльцевая сенсibilизация, у 28 (61,2%) больных помимо пыльцевой сенсibilизации была выявлена сенсibilизация к клещам.

Содержание IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  и sIL-2R определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови с использованием реактивов BiOSource International (USA). Полученные показатели указанных цитокинов у обследованных больных сравнивались с показателями у практически здоровых подростков. За норму принимали следующие средние показатели цитокинов у подростков: sIL-2R –  $315 \pm 20$  (U/ml), IL-4 –  $0,8 \pm 0,2$  pg/ml, IL-5 –  $4,4 \pm 0,48$  pg/ml, IL-6 –  $36,69 \pm 3,3$  pg/ml, IL-8 –  $16,25 \pm 1,4$  pg/ml, IL-10 –  $3,6 \pm 3,7$  pg/ml, IL-12 –  $89,9 \pm 5,3$  pg/ml, IL-13 –  $18,9 \pm 1,9$  pg/ml, TNF- $\alpha$  –  $7,33 \pm 0,6$  pg/ml, IFN- $\alpha$  –  $1,01 \pm 0,3$  pg/ml.

Определение уровня общего IgE в сыворотке крови осуществляли с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов «ДИА плюс» (Россия). Определение уровня IgA, IgM, IgG в сыворотке крови проводили методом радиальной иммунодиффузии в агаре Difko, США.

### Сведения об авторах:

**Балаболкин Иван Иванович** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru.

**Булгакова Вилля Ахтямовна** – д.м.н., главный научный сотрудник отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

**Беляева Екатерина Викторовна** – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 42 Департамента здравоохранения города Москвы», 117463, г. Москва, Голубинская ул., д. 23, корпус 2.

**Ботвиньева Виктория Владимировна** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: botvinjeva@nczd.ru.

**Смирнов Иван Евгеньевич** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: smitov@nczd.ru.

**Филянская Елена Геннадьевна** – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: filyanskaya@nczd.ru.

Уровни цитокинов IgA, IgM, IgG, IgE исследовались в сыворотке крови в период ремиссии болезни.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания цитокинов в сыворотке крови у подростков с поллинозами позволил установить изменение уровней большинства исследованных цитокинов (таблица 1).

( $p=0,131$ ). Средний уровень IL-5 в сыворотке крови подростков с поллинозами был в 4,5 раза выше содержания его у здоровых подростков и составил  $19,72 \pm 2,5$  pg/ml ( $p < 0,001$ ). Более высокие показатели IL-5 выявлялись у больных с поллинозами с большей продолжительностью болезни (более 5 лет) ( $p < 0,05$ ), а также при поливалентной сенсibilизации по сравнению с изолированной пыльцевой сенсibilизацией ( $p < 0,05$ ).

При исследовании уровня IL-10 у подростков, страдающих поллинозами, было выявлено существенно значимое превышение содержания его по

Таблица 1. Изменение уровня цитокинов у подростков с поллинозами

Характер изменения уровня цитокинов	Исследованные цитокины
Увеличение продукции цитокинов	sIL-2R, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12
Снижение продукции цитокинов	IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$
Не отмечено изменений продукции цитокинов	IL-13, IFN- $\alpha$

У большинства подростков, страдающих поллинозами, выявились повышенные средние уровни sIL-2R, IL-4, IL-5, IL-10 и IL-12 в сыворотке крови.

При исследовании содержания sIL-2R у подростков с поллинозами было выявлено превышение его среднего уровня в сыворотке крови в 1,8 раза ( $558,60 \pm 65,36$  U/ml,  $p < 0,01$ ). Более высокий уровень sIL-2R был обнаружен у подростков с сочетанной респираторной и кожными симптомами пыльцевой аллергии по сравнению с изолированными проявлениями респираторной аллергии ( $p < 0,05$ ). У подростков с поллинозами, имеющих клинические признаки пищевой аллергии, показатели sIL-2R имели тенденцию к более высоким значениям, чем у подростков с поллинозами без пищевой аллергии ( $p = 0,136$ ).

У подростков, страдающих поллинозами, также были выявлены высокие уровни IL-4 в сыворотке крови ( $25,38 \pm 5,72$  pg/ml) по сравнению с группой сравнения ( $0,6 \pm 0,2$ ,  $p < 0,01$ ). Тенденция к более высоким значениям IL-4 выявлена у девочек по сравнению с этим показателем у мальчиков ( $p = 0,155$ ), а также у всех подростков с меньшей продолжительностью болезни

сравнению с контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Средний уровень IL-12 в сыворотке крови ( $284,92 \pm 51,33$  pg/ml) у подростков с поллинозами более чем в 3 раза превышал значение его в группе контроля ( $p < 0,001$ ), при этом была выявлена тенденция к более высокому уровню IL-12 у пациентов, имеющих хроническую патологию со стороны ЛОР-органов ( $p = 0,10$ ).

Среднее значение уровня IL-6 в сыворотке крови у подростков с поллинозами ( $2,99 \pm 0,59$  pg/ml) оказалось существенно ниже по сравнению с данными у здоровых подростков из группы контроля ( $p = 0,001$ ). Выявлена тенденция к более низким уровням IL-6 у девочек по сравнению с мальчиками ( $p = 0,120$ ).

Исследование содержания IL-8 в сыворотке крови подростков с поллинозами выявило снижение его среднего уровня ( $9,50 \pm 1,88$  pg/ml) в 1,7 раза по сравнению со здоровыми подростками ( $p < 0,01$ ). У подростков с поллинозами и сопутствующим обострением атопического дерматита по сравнению с больными, у которых не было атопического дерматита, уровень IL-8 имел тенденцию к повышению ( $15,00 \pm 7,60$  pg/ml и  $8,00 \pm 1,26$  pg/ml соответственно,  $p = 0,130$ ).

Уровень TNF- $\alpha$  у подростков с поллинозами был ниже, чем у здоровых подростков ( $4,71 \pm 0,56$  pg/ml,  $p < 0,001$ ). Более низкое содержание TNF- $\alpha$  в сыворотке крови обнаруживалось у подростков с сочетанными респираторными и кожными проявлениями поллиноза по сравнению с подростками, у которых клиническая картина болезни в период цветения причинно-значимых растений проявлялась изолированными проявлениями аллергического ринита или аллергического риноконъюнктивита ( $2,67 \pm 0,32$  pg/ml и  $6,5 \pm 0,65$  pg/ml соответственно,  $p < 0,05$ ).

сенсibilизации. В тоже время при длительности поллиноза менее 2 лет у них отмечался более высокий уровень IL-13 в сыворотке по сравнению с содержанием его у пациентов с большей продолжительностью болезни ( $109,8 \pm 0,7$  pg/ml и  $12,93 \pm 5,34$  pg/ml соответственно,  $p < 0,001$ ). У подростков с сочетанными кожными и респираторными проявлениями отмечались более высокие уровни IL-13, чем у больных с обусловленной пыльцевой сенсibilизацией респираторной аллергией ( $46,30 \pm 26,50$  pg/ml и  $9,93 \pm 6,01$  pg/ml соответственно,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови при поллинозах у детей и подростков

Показатели	Подростки (10–17 лет) с поллинозами, n=15, M $\pm$ m	Дети (младше 10 лет) с поллинозами, n=12, M $\pm$ m
sIL-2R (U/ml)	558,60 $\pm$ 65,36	558,25 $\pm$ 59,95
IL-4 (pg/ml)	25,38 $\pm$ 5,72	19,75 $\pm$ 6,82
IL-5 (pg/ml)	19,72 $\pm$ 2,55	14,68 $\pm$ 4,63
IL-6 (pg/ml)	2,29 $\pm$ 0,59	2,29 $\pm$ 0,60
IL-10 (pg/ml)	5,16 $\pm$ 0,39*	2,46 $\pm$ 0,83*
IL-12 (pg/ml)	284,92 $\pm$ 51,33	259,29 $\pm$ 73,64
IL-13 (pg/ml)	18,03 $\pm$ 7,19	6,90 $\pm$ 2,75
INF- $\alpha$ (pg/ml)	1,03 $\pm$ 0,28	1,23 $\pm$ 0,45

Примечание: \*  $p < 0,01$  – уровень значимых различий изученных показателей между показателями у подростков и у детей с поллинозами.

У подростков, страдающих поллинозами, не было выявлено статистически значимых изменений содержания в сыворотке крови IL-13 по сравнению с показателями его в контрольной группе, а также в зависимости от пола, сопутствующих заболеваний и характера пыльцевой

При определении уровня INF- $\alpha$  в сыворотке крови у подростков с поллинозами не было выявлено статистически значимых различий по сравнению с показателями группы контроля, а также не было обнаружено различий у них в зависимости от пола, длительности и

клинических особенностей поллиноза, сопутствующих болезней и характера сенсибилизации.

Для выяснения влияния возраста больных (на момент начала возникновения заболевания поллинозом) на иммунологические показатели проведено сравнительное исследование уровней цитокинов (sIL-2R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) и сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) у подростков с началом поллиноза до 10 лет (34 человека) и у больных с поздним дебютом болезни – после 10 лет (11 человек). Было установлено, что у подростков с поздним началом поллинозов отмечалось более высокое содержание IL-13 по сравнению с подростками, у которых первые клинические признаки пыльцевой сенсибилизации возникли в детском возрасте ( $39,20 \pm 21,90$  pg/ml и  $10,47 \pm 5,18$  pg/ml соответственно,  $p < 0,05$ ). Уровни IL-4 и IL-10 у подростков с дебютом поллиноза после 10 лет жизни также были выше, чем у подростков с развитием данного заболевания в более младшем детском возрасте (IL-4:  $39,14 \pm 13,49$  pg/ml и  $21,79 \pm 6,04$  pg/ml соответственно,  $p = 0,20$  и IL-10:  $5,96 \pm 1,8$  pg/ml и  $4,94 \pm 0,39$  pg/ml соответственно,  $p = 0,20$ ). Результаты выполненных исследований цитокинового профиля могут свидетельствовать о развитии дисбаланса Th1/Th2 у подростков с поллинозами с преобладанием Th2-ответа.

У подростков с поллинозами выявлено превышение среднего уровня общего IgE в сыворотке крови в среднем до  $390,50 \pm 37,25$  МЕ/мл. Содержание общего IgE в сыворотке крови обследованных подростков с более ранней манифестацией клинических проявлений поллинозов (до 10 лет) имело тенденцию к выявлению более высоких уровней его по сравнению с больными, у которых поллиноз развился в подростковом возрасте ( $417,36 \pm 44,05$  МЕ/мл и  $294,57 \pm 60,31$  МЕ/мл соответственно).

При исследовании сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G у обследованных подростков, страдающих поллинозами, выявлена тенденция к повышению их уровня по сравнению с нормальными показателями.

Было проведено сопоставление уровней исследованных цитокинов у подростков, страдающих поллинозами, с этими же показателями

при поллинозах у детей младше 10 лет (таблица 2). В результате проведенного анализа обнаружилось, что средний уровень сывороточного IL-10 в группе подростков в 2 раза выше по сравнению с группой детей ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых различий в содержании других цитокинов между показателями у подростков и у детей выявлено не было.

Между изучаемыми показателями у подростков был выявлен ряд корреляционных связей. Установлена прямая зависимость между уровнями: IL-4 и IL-6 ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,05$ ), IL-10 и IL-13 ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,01$ ), что, возможно, обусловлено повышенной активацией Th2-лимфоцитов, синтезирующих указанные цитокины.

Обнаружены положительные корреляционные связи между количеством эозинофилов в периферической крови и содержанием в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-6 ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), IL-13 ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), что может быть связано с влиянием этих цитокинов на процессы пролиферации, дифференцировки и активации эозинофильных лейкоцитов.

У подростков, страдающих поллинозами, выявлена прямая взаимосвязь между уровнями TNF- $\alpha$  и IgG ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), что может быть объяснено влиянием IFN- $\alpha$  на процесс созревания плазматических клеток, синтезирующих IgG [15, 16].

У больных поллинозом подростков обнаружена прямая корреляция между содержанием в сыворотке крови TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), что, возможно, связано со способностью TNF- $\alpha$  индуцировать синтез других провоспалительных цитокинов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У подростков, страдающих поллинозами, в период ремиссии болезни отмечается увеличение продукции IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, сопровождающееся повышением уровня общего IgE в сыворотке крови и косвенно свидетельствующее о превалировании Th2-иммунного ответа и участии атопии в их развитии.

Выявленное увеличение уровня растворимых рецепторов IL-2 свидетельствует о возможной активации Т-лимфоцитов в период ремиссии поллинозов.

Обнаруженное повышение уровня IL-10, обладающего иммунорегуляторными свойствами, может рассматриваться как компенсаторная реакция организма, направленная на уменьшение гиперактивации Th2-лимфоцитов.

Повышение у подростков, страдающих поллинозами, уровня IL-12 в сыворотке крови, наиболее выраженного у больных с хронической воспалительной патологией ЛОР-органов, возможно, направлено на усиление синтеза IFN- $\alpha$  и подавление избыточного Th2-иммунного ответа.

Выявленное снижение уровня IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и повышение IL-12 свидетельствует о возможном возникновении нарушений в системе регуляции синтеза провоспалительных цитокинов при поллинозах у подростков.

Развитие у подростков дисбаланса Th1/Th2 с преобладанием Th2-иммунного ответа и изменений в цитокиновом статусе является определяющим фактором для возникновения у них болезней, обусловленных пыльцевой сенсибилизацией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Szeftler S.J. Examining causes of the urban (inner city) asthma epidemic: Implementing new management strategies // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol. 37, №1. P. 4–8.
2. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study / A. Leonardi, A. Castegnaro, A.L. Valerio et al. // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15, №5. P. 482–488.
3. Broide D.H. The pathophysiology of allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy Asthma Proc.* 2007. Vol. 28, №4. P. 398–403.
4. Links between pollen, atopy and the asthma epidemic / P.E. Taylor, K.W. Jacobson, J.M. House et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007. Vol. 144, №2. P. 162–170.
5. Балаболкин И.И., Корюкина И.П., Ксензова Л.Д. Поллинозы у детей. М.: Медицинская книга, 2004. 158 с.
6. The paradigm of cytokine networks in allergic airway inflammation / R. Pawankar, M. Hayashi, S. Yamanishi et al. // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15, №1. P. 41–48.
7. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals / M.H. Shamji, V. Bellido, G.W. Scadding et al. // *Allergy.* 2015. Vol. 70, № 2. P. 171–179.
8. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, И.Е. Смирнови др. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2014. Т. 93, №3. P. 92–100.
9. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis / K. König, C. Klemens, K. Ederet et al. // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015. Vol. 11, №1. P. 26.
10. Иммуномониторинг в оценке эффективности иммунотерапии атопической бронхиальной астмы у детей / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнови др. // *Российский педиатрический журнал.* 2013. №4. P. 15–19.
11. Current and future biomarkers in allergic asthma / U.M. Zissler, J. Esser-von Bieren, C.A. Jakwerth et al. // *Allergy.* 2016. Vol. 71, №4. P. 475–494.
12. Cytokine production in peripheral blood cells during and outside the pollen season in birch-allergic patients and non-allergic controls / K. Wosinska-Becler, H. Plewako, L. Hekansson et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. Vol. 34, №1. P. 123–130.
13. Cook E.B. Tear cytokines in acute and chronic ocular allergic inflammation // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 4, №5. P. 441–445.
14. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014. Vol. 14, №5. P. 435.
15. Meritet JF, Maury C., Tovey M.G. Effect of oromucosal administration of IFN- $\alpha$  on allergic sensitization and the hypersensitive inflammatory response in animals sensitized to ragweed pollen // *J. Interferon Cytokine Res.* 2001. Vol. 21, №8. P. 583–593.
16. Popescu F.D. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy // *World J. Methodol.* 2014. Vol. 4, №1. P. 26–45. ■

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПОДХОДА К ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА

Н.Б. Мигачева, А.В. Жестков, Т.И. Каганова

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия*

*В статье представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению эффективности комбинации различных методов для первичной профилактики атопического дерматита у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний. Полученные данные подтверждают снижение риска развития АтД у детей сотягощенным наследственным анамнезом на фоне раннего начала использования эмолиентов и применения синбиотика, а также дают основания для проведения более масштабных исследований с перспективой последующего внедрения изучаемого подхода в широкую клиническую практику.*

*Ключевые слова: дети, атопический дерматит, первичная профилактика.*

## Effectiveness of combined approach to primary prevention of atopic dermatitis in high risk children

N.B. Migacheva, A.V. Zhestkov, T.I. Kaganova

*Samara State Medical University, Samara, Russia*

*The article presents the results of a randomized controlled trial on the effectiveness of a combination of different methods for the primary prevention of atopic dermatitis in children at risk for allergic diseases. The obtained data confirm the decrease in the risk of development of AD in infants with family history of atopy after combination of early use of emollients and symbiotic, and also give grounds for carrying out more extensive studies with the prospect of subsequent introduction of the approach under study into broad clinical practice.*

*Keywords: children, atopic dermatitis, primary prevention.*

Одной из наиболее актуальных проблем в практике врача-педиатра в течение многих лет остается атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи с рецидивирующим течением, ранним дебютом, разнообразными, часто тяжелыми, клиническими проявлениями, а также серьезным негативным влиянием на качество жизни маленьких пациентов и их родителей [1]. Как правило, АтД является одним из первых и самым частым среди аллергических заболеваний в раннем детском возрасте и почти в половине случаев становится начальной ступенью на пути реализации так называемого «атопического марша», характеризующегося присоединением клинических симптомов респираторной аллергии [2]. В связи с неуклонным ростом распространенности аллергических болезней в течение нескольких последних десятилетий, а также отсутствием методов их излечения, вопросы первичной профилактики

аллергии, в частности АтД, с одной стороны приобретают в настоящее время крайне важное значение [3], а с другой – обретают вполне реальные перспективы [4].

Дело в том, что современные официальные рекомендации в области профилактики аллергических заболеваний, помимо общих советов по соблюдению рационального режима и укреплению иммунитета, включают лишь позиции исключения пассивного курения, поддержки грудного вскармливания и, при его невозможности у детей раннего возраста, – использования гидролизированных детских смесей с доказанной клинической эффективностью [5–8]. Связано это, в первую очередь, с отсутствием эффекта от широко внедрявшихся в течение многих лет во многих странах мира стратегий ограничения введения высокоаллергенных продуктов в рацион как беременных женщин и кормящих матерей, так и грудных детей из группы риска по развитию

аллергии. При этом распространенность атопических заболеваний, особенно пищевой аллергии и АТД, за последние 40 лет не только не снизилась, но и продолжает неуклонно расти [9]. Кроме того, результаты некоторых масштабных международных исследований дали основания предполагать, что подобные элиминационные подходы могут вносить вклад в повышение распространенности аллергических болезней в популяции, что привело к появлению сомнений в реальной возможности первичной профилактики аллергии [10–12]. Тем не менее в настоящее время появились серьезные основания для подтверждения эффективности новых профилактических стратегий [13]. В качестве наиболее перспективных среди таких вмешательств сегодня рассматриваются восстановление микробного баланса (применение бактериальных продуктов – пробиотиков) и использование специальных средств ухода за кожей у детей из группы риска [4].

Предпосылками для изучения эффективности микробных продуктов (пробиотиков) с целью профилактики и лечения аллергических заболеваний стали работы, показавшие исключительно важную роль кишечной микробиоты в формировании иммунологической толерантности и в развитии аллергии [14–17]. Большое количество исследований, проведенных за последние 20 лет, предоставили обширный материал для анализа их противоречивых результатов и стали почвой для длительной дискуссии ученых о возможности использования продуктов микробного происхождения для профилактики аллергических заболеваний. Результаты последних метаанализов и систематических обзоров в данной области подтверждают целесообразность профилактической стратегии, основанной на применении различных пробиотических штаммов, а также пребиотиков и синбиотиков [18–20]. Долгожданым итогом этой затянувшейся научной дискуссии стало включение рекомендаций по профилактическому

использованию пробиотиков в рационе беременных женщин, кормящих матерей и младенцев из группы высокого риска по развитию аллергических заболеваний в Позиционный документ Всемирной аллергологической организации [21]. При этом в качестве наиболее эффективных рассматриваются результаты применения пробиотиков (особенно *Lactobacillus rhamnosus GG*) в раннем детском возрасте для профилактики АТД [18]. В то же время до сих пор открытыми остаются вопросы использования для профилактики и лечения аллергии конкретных пробиотических штаммов, определенного периода и продолжительности их применения.

Другим активно развивающимся направлением в области первичной профилактики АТД является использование специальных средств ухода за кожей (эмолентов) у детей из группы риска [4]. Научным обоснованием такого подхода стал пересмотр точки зрения на механизмы формирования и поддержания хронического воспалительного процесса в коже при АТД, в том числе переоценка роли дисфункции эпидермального барьера [22]. Сегодня стало очевидным, что нарушение функции кожного барьера на фоне измененного иммунного ответа приводит не только к увеличению трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) у пациентов с АТД, что сопровождается выраженной сухостью кожных покровов, но и играет важную роль в формировании у них последующей чрескожной сенсibilизации и реализации атопического марша [23]. Поэтому идея воздействовать на кожный барьер с помощью использования эмульгентов у младенцев с самого раннего возраста (до реализации АТД) в настоящее время получает все большую поддержку как среди ученых, так и среди практических врачей. Более того, результаты первых рандомизированных контролируемых исследований оказались чрезвычайно обнадеживающими. Так, показано, что риск развития АТД у детей первого

#### Сведения об авторах:

**Мигачева Наталья Бегиевна** – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, e-mail: nbtmigacheva@gmail.com.

**Каганова Татьяна Ивановна** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Самарский государственный медицинский университет, 443086, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165А, e-mail: iposamaraped@gmail.com.

**Жестков Александр Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, Самарский государственный медицинский университет, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

года жизни, получавших в качестве базового ухода за кожей эмоленты с первых месяцев жизни, снижается на 30–50% по сравнению с контролем [24, 25]. Кроме того, некоторые исследования подтверждают положительное влияние эмолентов на микробиоценоз кожи, нарушение которого играет важную роль в развитии и поддержании хронических дерматозов [26, 27]. Полученные результаты дают основания для более широкого изучения возможностей профилактики АтД как с помощью использования специальных средств ухода за кожей, так и благодаря комбинированным вмешательствам [4].

**Цель проведенного исследования** – изучить эффективность комбинированного подхода к первичной профилактике АтД у детей раннего возраста из группы риска с помощью сочетанного использования факторов, влияющих на формирование оральной толерантности и реализацию трансэпидермальной сенсibilизации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели на кафедре педиатрии ИПО Самарского государственного медицинского университета было спланировано и проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, в которое в период с декабря 2015 года по июнь 2016 года были включены 63 здоровых новорожденных (30 девочек и 33 мальчика) с отягощенным семейным анамнезом по наличию аллергических заболеваний (таблица 1). Помимо наличия аллергопатологии у родителей и/или сибсов ребенка, критериями включения в исследование также являлись: возраст от 2 до 4 недель, исключительно грудное вскармливание на момент включения, отсутствие симптомов АтД и/или пищевой аллергии, отсутствие клинических и лабораторных проявлений какой-либо другой патологии. Дети не включались в исследование при наличии следующих критериев исключения: недоношенность, докорм (в том числе кратковременное использование детских молочных смесей в родильном доме), назначение пробиотиков, применение лекарственных препаратов у ребенка или кормящей матери, а также применение специальных средств ухода за кожей младенцев (эмолентов).

После рандомизации, проведенной методом конвертов, дети были распределены на основную

(n=31) и контрольную (n=32) группы. Дети контрольной группы получили общепринятые рекомендации по профилактике АтД в соответствии с международными и российскими согласительными документами, включающие советы по режиму, питанию и уходу за кожей. Дети же основной группы, помимо общепринятых рекомендаций, получали в качестве ухода за кожей крем XeraCalm AD, одним из основных действующих веществ которого является термальная вода Avène, 2 раза в день в течение 6 месяцев жизни, а также биологически активную добавку (комплекс лиофилизированных молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus GG* и фруктоолигосахаридов) в период с 3 до 6 месяцев ежедневно. От родителей всех детей получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за детьми продолжалось до 12 месяцев и включало клиническое обследование малышей в 1, 3, 6 и 12 месяцев (оценка общего состояния, заполнение информационных таблиц, определение показателя ТЭПВ с использованием прибора DermaLabCombo (CORTEX), выявление клинических симптомов АтД и других аллергических заболеваний, а также контроль соблюдения режима соответствия правилам исследования). Кроме того, в возрасте 1 и 6 месяцев было проведено микробиологическое исследование кожи наблюдаемых детей (выделенные культуры идентифицировались с использованием коммерческих тест-систем, а также с использованием метода MALDI-TOF спектрометрии). В качестве показателя, отражающего выраженность мукозального воспаления в кишечнике [28], в 3 и 6 месяцев проводилось исследование уровня фекального кальпротектина иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем. В конце наблюдения (в возрасте 12 месяцев) проводилось заключительное клиническое обследование наблюдаемых пациентов с уточнением исхода – формирования АтД и/или другого аллергического заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия) с привлечением, при необходимости, специалистов другого профиля (пульмонолога, оториноларинголога), определением степени тяжести АтД (подсчет индекса SCORAD) и проведением аллергологического обследования.

В качестве средства базового ухода за кожей в нашем исследовании использовался липидовос-

полняющий крем XeraCalm AD, являющийся инновационным продуктом дермокосметического бренда Avène. Уникальные свойства выбранного средства обусловлены, в первую очередь, входящими в состав крема компонентами. Липидный комплекс Cer-Omega восстанавливает структуру кожи и ее гидролипидный баланс. Термальная вода Avène за счет своей минеральной составляющей оказывает успокаивающее действие на кожу, смягчает ее, снижает выраженность воспаления, влияя на продукцию цитокинов в опытах *in-vitro* [29]. Наконец, биологическая составляющая термальной воды Avène – активная субстанция I-modulia, состоящая из комплекса аминокислот, липополисахаридов и сахаров, вырабатываемых микроорганизмами *Aquafilius dolomiae*. Именно эта биологическая составляющая определяет способность используемого в нашем исследовании продукта влиять

на текучесть клеточных мембран, защищать клетки от воздействия свободных радикалов, а также подавлять продукцию провоспалительных медиаторов и стимулировать дифференцировку кератиноцитов [30]. Кроме того, в исследованиях продемонстрирован иммуносупрессивный эффект экстракта *Aquafilius dolomiae* в отношении митогенного действия *S. Aureus*, колонизирующего кожу пациентов с АтД, что может косвенно снижать выраженность кожного воспаления и тяжесть течения заболевания [31]. Очевидно, в совокупности именно эти свойства термальной воды Avène определяют высокую клиническую эффективность содержащих ее продуктов при хронических дерматозах, в первую очередь при АтД, подтвержденную множеством фундаментальных и клинических исследований.

Статистическая обработка данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics 20,0.

Таблица 1. Сравнительная характеристика детей основной и контрольной групп в начале наблюдения

Признак	Основная группа (n=29)		Контрольная группа (n=31)		Достоверность отличий	
	Абсолютное значение	Частота, %	Абсолютное значение	Частота, %	$\varphi^*$	p
Мальчики	14 чел	48,2	17 чел	54,8	0,503	>0,05
Девочки	15 чел	51,8	14 чел	45,2	0,503	>0,05
Исключительно грудное вскармливание	29 чел	100	31 чел	100	–	–
Наличие симптомов АтД	0	–	0	–	–	–
Наличие симптомов ПА	0	–	0	–	–	–
Получали пробиотики	0	–	0	–	–	–
Получали специальный уход за кожей	0	–	0	–	–	–
<b>Исследуемая характеристика</b>	<b>Среднее значение ± стандартное отклонение</b>		<b>Среднее значение</b>		<b>p</b>	
Возраст, дни	22,7±3,6		22,2±3,5		>0,05	
Масса тела, г	3251,2±229,1		3276,1±291,6		>0,05	
Показатель ТЭПВ, г/м <sup>2</sup> /ч	26,77±4,93		27,15±4,95		>0,05	

Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение. Статистические расчеты осуществлялись при помощи непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни и  $\phi^*$  – коэффициента углового преобразования Фишера (для определения значимости различий между несвязанными выборками), T-критерия Вилкоксона (для определения достоверности изменений признака между связанными выборками),  $r_s$  – коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для определения взаимосвязей между половозрастными характеристиками обследуемых и исследуемыми показателями). Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексный анализ результатов клинического обследования и информационных карт включенных в исследование пациентов, показал, что к началу наблюдения все новорожденные основной и контрольной групп соответствовали критериям включения. Однако в течение всего описываемого периода 3 ребенка выбыли из исследования из-за нарушения условий участия (протокола), в связи с чем в окончательный анализ были включены результаты наблюдения за 60 пациентами, благополучно завершившими участие в проводимом нами исследовании. Таким образом, 29 детей составили основную группу и 31 ребенок – контрольную, при этом по основным признакам и изучаемым характеристикам группы не имели значимых различий (таблица 1).

В соответствии с протоколом исследования, дети наблюдались в течение 1 года с визитами в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев. Результаты проведенных в ходе наблюдения лабораторных и инструментальных исследований выявили достоверную разницу у детей основной и контрольной групп, что, очевидно, являлось следствием изучаемого вмешательства. Одним из таких критериев стала динамика уровня фекального кальпротектина у наших пациентов. Так, в возрасте 3 месяцев (до начала приема синбиотического комплекса в основной группе) среднее его значение не отличалось в основной и контрольной группах

Рисунок 1. Динамика уровня фекального кальпротектина у детей наблюдаемых групп в возрасте 3 и 6 месяцев

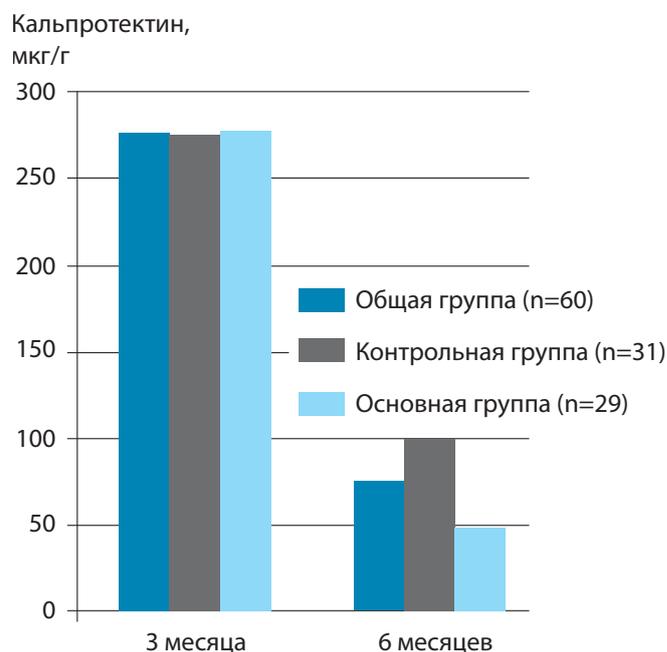


Рисунок 2. Динамика показателя трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) у детей наблюдаемых групп в течение периода наблюдения

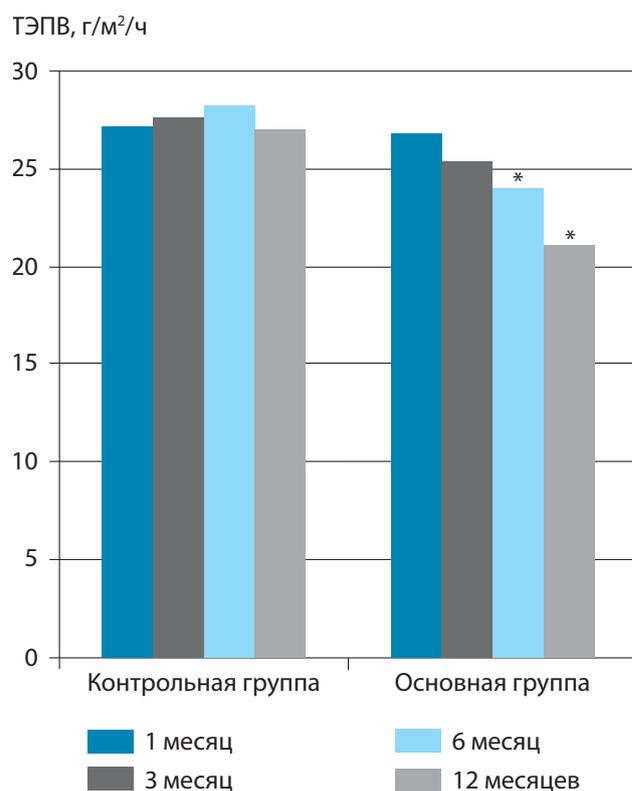


Таблица 2. Характеристика кожного микробиоценоза у детей основной и контрольной групп в возрасте 1 и 6 месяцев

Название микроорганизма	Количество детей, у которых был выделен микроорганизм, %			
	Основная группа (n = 29)		Контрольная группа (n = 31)	
	В возрасте 1 мес.	В возрасте 6 мес.	В возрасте 1 мес.	В возрасте 6 мес.
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	44,0	76,0	53,8	61,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	32,0	20,0	34,6	57,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	36,0	44,0	46,2	30,8
<i>Streptococcus spp.</i>	84,0	24,0	92,3	73,1
<i>Lactobacillus spp.</i>	56,0	8,0	57,7	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	12,0	0	15,4	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	24,0	36,0	38,5	38,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	11,5
<i>Micrococcus spp.</i>	16,0	20,0	0	19,2
<i>Bacillus spp.</i>	4,0	4,0	0	11,5

и составило  $277 \pm 129$  мкг/г. Однако сравнительный анализ концентрации кальпротектина в кале у детей основной и контрольной групп в 6 месяцев выявил значимые различия ( $U=103,0$  при  $p=0,0002$ ), свидетельствующие о более низких показателях детей основной группы, что может свидетельствовать о снижении признаков воспаления в кишечнике и, следовательно, об эффективности вмешательства (рисунок 1).

Другим важным признаком, контролируемым в ходе нашего исследования, являлся показатель ТЭПВ (рисунок 2). Как видим, отсутствие разницы между группами по данному признаку в начале наблюдения ( $U=426,0$  при  $p=0,728$ ) сменяется статистически значимыми отличиями в 6 и 12 месяцев ( $U=238$  и  $236,5$  соответственно при  $p<0,002$ ), причем показатели ТЭПВ в контрольной группе выше показателей в основной группе, что подтверждается и корреляционным анализом ( $r=-0,501$  и  $-0,487$  соответственно при  $p<0,01$ ). Применение дисперсионного анализа доказывает влияние изучаемого вмешательства на изменение ТЭПВ к концу периода наблюдения в основной группе ( $F=12,897$  при  $p<0,001$ ). Следовательно, использование эмоленда детьми основной груп-

пы снижает у них чрескожную потерю влаги, что, вероятно, является одной из предпосылок для предотвращения развития у этих малышей АтД.

При проведении микробиологического исследования кожи (сбор материала осуществляли с передней поверхности правого предплечья и правой щеки) количественная характеристика кожного микробиоценоза была сопоставима у детей обеих групп как в начале наблюдения, так и после окончания вмешательства (таблица 2), за исключением особенности по распространенности стафилококков различных видов. Так, у детей контрольной группы в половине случаев микробиота кожи состояла из двух видов стафилококков, а у 5 обследованных (16%) был выделен как единственный представитель стафилококков в микробиоценозе кожи. Вместе с ним были выделены различные виды стрептококков и энтерококки. Интересно, что у 4 из этих 5 детей в течение периода наблюдения появились клинические проявления АтД. В основной же группе не был выделен в монокультуре ни у одного ребенка. При этом два вида различных стафилококков были выявлены в 100% случаев, что, возможно, обеспечивает более стабильный биоценоз, а как

следствие, и более благоприятные условия для предотвращения колонизации кожи транзиторной микрофлорой.

Конечной оценкой эффективности изучаемого нами вмешательства стала частота развития АтД и других аллергических заболеваний у пациентов двух групп, сравнительная характеристика которой представлена на рисунке 3. В течение 12 месяцев наблюдения 17 детям (28,3%) был

**Рисунок 3. Частота развития аллергических заболеваний у детей основной и контрольной групп в возрасте 12 месяцев**



выставлен диагноз АтД. Из них легкое течение заболевания отмечалось у 9 пациентов (52,9%), среднетяжелое – у 6 (35,3%), тяжелое – у 2 (11,8%). Среднее значение индекса SCORAD у них составило  $21,1 \pm 11,3$ . При этом дебют АтД у 5 детей произошел в течение первых 3 месяцев жизни, у 6 детей – в возрасте 4–6 месяцев, у остальных 6 детей – старше 6 месяцев. Кроме того, у 4 малышей (6,7%) возникли клинические проявления пищевой аллергии, у 2 детей (3,4%) уже в таком раннем возрасте реализовались симптомы респираторной аллергии (аллергический ринит). Диагнозы аллергических заболеваний поставлены детям специалистами (аллерголог-иммунолог, оториноларинголог) на основании оценки анамнеза, объективных симптомов, а также результатов проведенных лабораторно-инструментальных исследований. При этом частота формирования АтД в контрольной группе оказалась достоверно выше, чем в основной

( $U=350$  при  $p<0,028$ ). Более того, разница в среднем значении индекса SCORAD у пациентов различных групп также оказалась статистически значимой ( $22,6 \pm 12,9$  в контрольной группе по сравнению с  $17,6 \pm 5,3$  в основной группе,  $U=348$  при  $p<0,058$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении АтД в контрольной группе. Интересно, что проявления пищевой аллергии и аллергического ринита были выявлены только у пациентов контрольной группы. Полученные в ходе наблюдения клинические исходы подтверждают, что изучаемое в ходе исследования вмешательство снижает риск развития у них АтД и другой аллергии в возрасте 12 месяцев, о чем свидетельствуют и результаты проведенного дисперсионного анализа ( $F=12,897$  при  $p<0,001$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, дети с отягощенным семейным анамнезом по аллергии имеют высокий риск развития АтД и других аллергических заболеваний, что согласуется с международными наблюдениями. Результаты проведенного исследования доказывают целесообразность и эффективность комбинированного подхода к первичной профилактике АтД у детей из группы риска по развитию аллергических заболеваний, основанного на сочетании использования факторов, влияющих на формирование оральной толерантности и снижение реализации трансэпидермальной сенсibilизации. Использование у новорожденных из группы риска крема Ксеракалм АтД хорошо переносится, снижает трансэпидермальную потерю влаги, благоприятно влияет на состав кожной микробиоты и, наряду с приемом пробиотического комплекса, может быть рекомендовано в качестве систематического ухода за кожей на первом году жизни с целью профилактики АтД. Целесообразно проведение более длительных и масштабных исследований по изучению эффективности подобных комбинированных вмешательств для профилактики как АтД, так и последующей реализации у детей из группы риска атопического марша.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Альбанова В.И., Памтура А.Н. Атопический дерматит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 128 с.
2. Atopic dermatitis and the atopic march revisited /

- S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27.
3. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. *Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema* // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25, № 7. P. 630–638.
  4. *OPINION: Primary prevention of allergy – Will it soon become a reality?* / H.P. Van Bever, S. Nagarajan, L.P. Shek et al. // *Ped. Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. P. 6–12.
  5. Первичная профилактика аллергии у детей: согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России; под ред. Ю.С. Смолкина, И.И.Балаболкина. М., 2010. 72 с.
  6. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. *Primary prevention of food allergy*. / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 590–601.
  7. EAACI Global Atlas of Allergy. 2014. Editors: Akdis C.A., Agache A. Printed by EAACI, 388 p. Online available at <http://www.eaaci.org/resources/global-atlas-of-allergy.html>.
  8. Vandenplas Y. *Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants* // *Nutrients*. 2017. Jul. 10; Vol. 9, № 7. P. 731–745.
  9. Prescott S., Allen K.J. *Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic* // *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22. P. 155–161.
  10. LISA Study Group. *Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA* / A. Zutavern, I. Brockow, B. Schaaf et al. // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, № 1. P. 44–52.
  11. Arshad S.A. *Primary prevention of asthma and allergy* // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol. 116. P. 3–14.
  12. *Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease* / B.A. Tarini, A.E. Carroll, C.M. Sox et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med*. 2006. Vol. 160. P. 502–507.
  13. *The dietary paradox in food allergy: yesterday's mistakes, today's evidence and lessons for tomorrow* / L. Badina, E. Barbi, I. Berti et al. // *Curr. Pharm. Des*. 2012. Vol. 18, № 35. P.5782–5787.
  14. Kaliomaki M., Isolauri E. *Role of intestinal flora in the development of allergy* // *Curr. Opin. All. Clin. Immunol*. 2003. Vol. 3, № 1. P. 15–20.
  15. *Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma* / M.C. Arrieta, L.T. Stiemsma, P.A. Dimitriu et al. // *Sci. Transl. Med*. 2015. № 7. P. 307. ra 152.
  16. *Commensal bacteria protect against food allergen sensitization* / A.T. Stefka, T. Feehley, P Tripathi et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111. P. 13145–13150.
  17. Корниенко Е.А., Нетребенко О.К. Пробиотики: механизмы действия и показания в соответствии с международными рекомендациями в педиатрии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 1. С. 109–121.
  18. *Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis* / G. Zuccotti, F. Meneghin, A. Aceti et al. // *Allergy* 2015. Vol. 70. P. 1356–1371.
  19. *Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials* / Y.S. Chang, M.K. Trivedi, A. Jha et al. // *JAMA Pediatr*. 2016. Mar. Vol. 170, № 3. P. 236–242.
  20. *Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention* / C.E. West, M. Dzidic, S.L. Prescott et al. // *Allergol. Int*. 2017. Vol. 66, №4. P. 529–538.
  21. *World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics* / A. Fiocchi, R. Pawankar, C. Cuello-Garcia et al. // *World Allergy Organ. J*. 2015. Jan. 27; Vol. 8, №1. P. 4.
  22. *Skin barrier in atopic dermatitis* / S. Kezic, N. Novak, I. Jakasa et al. // *Front Biosci*. 2014. Vol. 1, № 19. P. 542–556.
  23. Kubo A., Nagao K., Amagai M. *Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases* // *J. Clin. Invest*. 2012. Vol. 122. P. 440–447.
  24. *Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention* / Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M. et al. // *Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 34, № 4. С. 818–823.
  25. *Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis* / K. Horimukai, K. Morita, M. Narita, et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 134, №4. P. 824–830.

26. *Using a specific emollient to manage skinmicrobiome dysbiosis* / S. Seite, H. Zelenkova, R. Martin et al. // JAAD. 2016. Vol. 74, №5. P. 89–94.
27. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р. Микробиоценоз кожи у детей с атопическим дерматитом // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, №4. С. 597–602.
28. *Faecal calprotectin is a useful biomarker for intestinal inflammation* / K. Theede, M. Kiszka-Kanowitz, I. Nordgaard-Lassen et al. // Ugeskr Laeger. 2014. Vol. 176, №37.
29. *Effect of Avene Spring Water on Th1 and Th2 Cytokine production* / P. Portales, M.-F. Aries, D. Licu et al. // Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2001. №14. P. 234–242.
30. *Avene Thermal Spring Water: an active component with specific properties* / C. Merial-Kieny, N. Castex-Rizzi, B. Selas et al. // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011. Vol. 25, №1. P. 2–5.
31. *Aquaphilus dolomiae extract counteracts the effects of cutaneous S. aureus secretome isolated from atopic children on CD4+ T-cell activation* / H. Martina, E. Laborel-Prenerona, F. Frayssea et al. // Pharm. Biol. 2016. Vol. 54, №11. P. 2782–2785. ■

## ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Н.Н. Каладзе, А.И. Езерницкая, М.Л. Бабак, А.И. Гордиенко

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Россия

У 36 пациентов, прибывших на санаторно-курортный этап реабилитации, в период ремиссии бронхиальной астмы выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня эпидермального фактора роста в сыворотке крови ( $75,63 \pm 18,74$  пг/мл) на 59,6% по сравнению с группой контроля ( $187,07 \pm 49,28$  пг/мл), что свидетельствовало о сохранении воспалительной реакции в организме больных детей даже в период ремиссии заболевания. Средняя величина эпидермального фактора роста зависела от степени лечения заболевания. Его величина была снижена при всех степенях лечения БА. Так, на I степени лечения заболевания уровень эпидермального фактора роста был на 54,0% ниже контрольных значений, на II степени лечения – на 51,22%, при III степени – в 4,94 раза. После проведенной комбинированной терапии среднее значение эпидермального фактора роста повысилось до  $184,24 \pm 20,03$  пг/мл, что практически достигло уровня контрольной величины.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, эпидермальный фактор роста.

## The influence of health-spa treatment on the level of epidermal growth factor in children with bronchial asthma on the background of anti-virus therapy

N.N. Kaladze, M.L. Babak, A.I. Ezernitskaya, A.I. Gordienko

V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU

A significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the level of epidermal growth factor in the blood serum ( $75.63 \pm 18.74$  pg/ml) by 59.6% compared to the control group ( $187.07 \pm 49.28$  pg/ml) Was detected in 36 patients during the period of bronchial asthma remission, which arrived at the sanatorium-resort stage of rehabilitation. This indicated the preservation of an inflammatory reaction in the body of sick children, even during the remission of the disease. The average size of the epidermal growth factor depended on the degree of the disease. Its magnitude was

reduced at all stages of treatment of asthma. The level of epidermal growth factor was 54.0% lower than the control values for stage I disease, at stage II of treatment – 51.22%, at III stage of treatment – 4.94 times. The average epidermal growth factor increased to  $184.24 \pm 20.03$  pg / ml after the combined therapy, which practically reached the level of the control value.

**Keywords:** bronchial asthma, children, epidermal growth factor.

**А**ллергические заболевания у детей занимают одно из ведущих мест среди проблем современной медицины. В XXI веке отмечается тенденция к росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) среди детского населения. В настоящее время в нашей стране, согласно статистическим данным, распространенность БА продолжает увеличиваться, отмечается ее ранняя манифестация и склонность к последующему прогрессированию [1–4]. Позднее начало и неадекватная терапия БА приводит впоследствии к ранней инвалидности пациентов, а порой и к смерти. Лечение и профилактика бронхиальной астмы у детей остаются одними из актуальнейших проблем современности. Несмотря на огромный арсенал лекарственных средств и методов немедикаментозного воздействия, достичь контроля над заболеванием не всегда удается, поскольку недостаточно изучены механизмы персистенции воспаления дыхательных путей [4].

В последнее десятилетие большинство ученых [1–4] рассматривают БА как заболевание, которое затрагивает не только дыхательную систему. Воспаление и гипоксия, развивающиеся при БА, неблагоприятно сказываются на функционировании всех органов и систем организма человека, что может оказывать влияние на состояние органов дыхания и уменьшать эффективность противоастматической терапии и/или ограничивать ее эффективность.

В последние годы активно рассматривается вопрос участия ростовых факторов в воспали-

тельном процессе и изучается их роль в его персистенции. Одним из таких факторов является эпидермальный фактор роста (ЭФР) – белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную дифференцировку эпителиального покрова с помощью рецептора эпидермального фактора роста. Человеческий ЭФР – это белок с 53 аминокислотными остатками и тремя внутримолекулярными дисульфидными связями. ЭФР был открыт Стэнли Коэном, лауреатом Нобелевской премии в области физиологии и медицины 1986 года [5].

Данный фактор ускоряет рост и деление эпителиальных клеток и представляет собой полипептид, который имеет относительно небольшую молекулярную массу (около 6000 Да). Он впервые был найден в подчелюстных железах мыши, позже был обнаружен в слюнных железах человека. ЭФР слюны играет важную физиологическую роль в восстановлении эпителия пищевода и желудка. Биологический эффект слюнного ЭФР включает заживление слизистой оболочки рта и желудочно-пищеводного отдела, изоляцию стенок желудка от кислоты, содержащейся в желудочном соке, а также стимуляцию синтеза ДНК.

ЭФР действует путем связывания с рецептором эпидермального фактора роста на поверхности клеток, после чего стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ. Белки тирозинкиназы, в свою очередь, передают сигнал внутри клетки, что дает начало различным биохимиче-

#### Сведения об авторах:

**Каладзе Николай Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии, факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, 295000, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7, e-mail: kaladze44@mail.ru.

**Езерницкая Александра Игоревна** – аспирант кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии, факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, 295000, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7, e-mail: sashababack@mail.ru.

**Бабак Марина Леонидовна** – к.м.н., доцент, кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии, факультет подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, 295000, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7, e-mail: babakm1@rambler.ru.

**Гордиенко Андрей Иванович** – к.б.н., старший научный сотрудник, заведующий клинической иммунологической лабораторией ЦНИЛ, 295000, Россия, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7, e-mail: u4jeu@mail.ru.

ским изменениям (повышению концентрации внутриклеточного кальция и усилению гликолиза, увеличению скорости синтеза белка, синтезу ДНК), что в конечном итоге приводит к делению клетки. В результате деление клеток в присутствии ЭФР происходит быстрее, чем деление клеток без эпидермального фактора роста [5].

ЭФР рассматривается как противовоспалительный фактор и полипептид, повышающий

Среди обследованных детей мальчиков было в 2,5 раза больше, чем девочек. Диагноз БА верифицирован в соответствии с рекомендациями «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA, 2015), а также согласно Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» 2017 года. Интермиттирующее и легкое персистирующее течение БА регистри-

Таблица 1. Показатели ЭФР у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии заболевания ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа, n=20	Больные с БА, n=36	
		До лечения	После лечения
ЭФР, пг/мл	187,07±49,28	75,63±18,74 P <sub>1-2</sub> <0,05	184,24±20,03 P <sub>2-3</sub> <0,05

репаративные и восстановительные процессы в тканях.

**Целью нашего исследования** явилось изучение динамики уровня эпидермального фактора роста у детей с бронхиальной астмой под влиянием комплексной терапии с включением санаторно-курортного лечения и приема интерферона альфа-2b.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 36 детей с БА в возрасте от 6 до 17 лет ( $11,5 \pm 1,04$  лет), прибывших на этап реабилитации в санатории Крыма.

ровалось примерно с одинаковой частотой (37,8 и 35,1% соответственно). Персистирующее течение заболевания средней степени тяжести выявлено у 27% (10 человек) обследованных детей. Пациенты с БА принимали интерферон альфа-2b в форме геля и суппозиторий ректальных по схеме, которая включала: использование геля для местного применения (на поверхность слизистой оболочки носа) 3 раза в день в течение 5 дней и суппозиторий по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 10 дней ежедневно, затем 4 недели – по 500 000 МЕ через день. Предлагаемую нами терапию дети получали с 3–4-го дня пребывания в

Таблица 2. Показатели ЭФР у пациентов, находящихся в периоде ремиссии бронхиальной астмы, в зависимости от тяжести течения заболевания ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа, n=20	Бронхиальная астма, период ремиссии, n=36					
		I степень, n=14		II степень, n=13		III степень, n=9	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
		1	2	3	4	5	6
ЭФР, пг/мл	187,07±49,28	86,05±31,68 P <sub>1-2</sub> > 0,05	149,61±29,21 P <sub>1-3</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05	91,26±37,79 P <sub>1-4</sub> >0,05	218,46±32,47 P <sub>1-5</sub> >0,05 P <sub>4-5</sub> <0,05	36,85±16,23 P <sub>1-6</sub> <0,05	188,86±46,18 P <sub>1-7</sub> >0,05 P <sub>6-7</sub> <0,05

условиях санатория и продолжали лечение на амбулаторном этапе. Общий курс терапии составил 6 недель. В контрольную группу (КГ) были включены 20 практически здоровых детей того же возраста, которые не имели хронической патологии и в последние 3 месяца не болели простудными и инфекционными заболеваниями.

Комплексное клиничко-функциональное, лабораторное обследование проводилось в осенне-зимний период на 3–4-й день от момента прибытия детей с БА на санаторно-курортный этап реабилитации и через 2–3 дня после окончания курса терапии. Кроме общепринятых обследований изучался уровень ЭФР в сыворотке крови с использованием стандартного набора eBioscience (Bender MedSystems GmbH, Austria).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ полученных результатов по Фишеру и Стьюденту показал, что при наличии БА у ребенка имеется значительное снижение среднего уровня ЭФР на 59,6% или на 111,44 пг/мл ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой пациентов. Полученные данные представлены в таблице 1.

Нами установлено, что уровень ЭФР изменялся обратно пропорционально тяжести БА, т.е. чем тяжелее течение болезни, тем ниже были показатели исследуемого фактора. При персистирующем течении БА средней степени тяжести величина ЭФР зарегистрирована ниже, чем при интермиттирующем и персистирующем течении заболевания легкой степени тяжести. Так, на I ступени лечения заболевания уровень ЭФР был на 54,0% ниже контрольных значений, на II ступени – на 51,22%, на III ступени – в 4,94 раза, что отображено в таблице 2.

Гендерных различий в уровне ЭФР как у здоровых, так и у больных детей выявлено не было.

На фоне применения интерферона альфа-2b в стандартном комплексе санаторно-курортного лечения отмечалось достоверное увеличение среднего значения ЭФР ( $p < 0,05$ ) (таблица 1) на 58,95%. Уровень рассматриваемого фактора после курса терапии практически достиг контрольного значения.

После проведенного комплексного санаторно-курортного лечения с включением интер-

ферона альфа-2b в период ремиссии БА отмечается достоверное увеличение показателя у детей, находящихся на II и III ступенях лечения заболевания ( $p < 0,05$ ), в то же время увеличение ЭФР у детей на I ступени лечения было недостоверным. При легком персистирующем течении показатель достоверно ( $p < 0,05$ ) превысил контрольные значения на 14,39%. При течении средней степени тяжести исследуемый фактор достиг уровня контрольной группы. У детей на I ступени лечения заболевания отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение ЭФР на 73,86% по сравнению с исходными значениями.

Следует отметить, что снижение уровня ЭФР способствует снижению репарации и регенерации тканей, а, следовательно, способствует прогрессированию воспалительных изменений при наличии БА у ребенка и сохранению нарушений в иммунной системе. Применение комбинированной терапии (стандартный комплекс СКЛ и интерферон альфа-2b) оказывало положительное влияние на величину ЭФР и благоприятно сказывалось на иммунной защите слизистой оболочки дыхательных путей.

Полученные нами результаты исследования ростового фактора у пациентов с БА являются закономерными. Известно, что существенная роль в развитии бронхообструктивного синдрома при БА и поддержании воспалительного процесса принадлежит эпителию дыхательных путей, так как его повреждение и десквамация способствуют развитию бронхоспазма [2]. Согласно данным Каладзе Н.Н. с соавт. [3], к апоптозу эпителиальных и эпидермальных клеток приводит повышенный уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), обнаруженный у пациентов с БА. Кроме того, данный фактор снижает уровень  $\gamma$ -интерферона в сыворотке крови, а, следовательно, уменьшается его супрессивное действие на Th2-ответ иммунной системы, в результате чего происходит рост IgE. Следствием этих процессов является прогрессирование воспаления. Введение в организм больных детей интерферона альфа-2b способствовало повышению уровня  $\gamma$ -интерферона в слизистой оболочке, а, следовательно, опосредованно, через уменьшение величины интерлейкина-4 и TGF- $\beta$ , приводило к росту ЭФР

и в результате способствовало повышению защитных и репаративных возможностей слизистой оболочки бронхиального дерева. Противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты санаторно-курортного лечения способствовали усилению эффекта интерферона альфа-2b.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА выявлен исходно низкий уровень ЭФР, который обладает противовоспалительным эффектом. Проводимая комплексная терапия достоверно повышает уровень ЭФР в сыворотке крови больных детей, его средняя величина достигает уровня этого фактора у здоровых сверстников, что способствует уменьшению персистенции воспалительного процесса в дыхательных путях у детей с БА в период ремиссии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2012. Т. 91, №3. С. 76–82.
2. Клиническая иммунология / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин. СПб., 2001. 574 с.
3. Апоптоз лімфоцитів та регуляція його трансформуючим фактором росту у дітей, які страждають на бронхіальну астму в період загострення / Н.Н. Каладзе, З.З. Аметшадзе, М.Л. Бабак // Сучасні проблеми клінічної педіатрії: матеріали III конгресу педіатрів України (Київ, 17–19 жовтня 2006 г.). С. 86–87.
4. Бронхиальная астма в детском возрасте: методические рекомендации / Н.Н. Каладзе, М.Л. Бабак, Е.И. Кулик и др. Симферополь, 2013. 119 с.
5. Эпидермальный фактор роста <https://ru.wikipedia.org/wiki>.

## САНАТОРНЫЙ ЭТАП МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.А. Лян<sup>1,2</sup>, М.А. Хан<sup>1,2</sup>, Е.Л. Вахова<sup>1,2</sup>, Н.А. Микитченко<sup>1</sup>,  
И.И. Калиновская<sup>3</sup>, Л.В. Ковальчук<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», г. Москва

<sup>2</sup> Кафедра восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Детский бронхолегочный санаторий № 15 ДЗМ», г. Москва

<sup>4</sup> ФГБУ Детский санаторий «Васильевское» МЗ РФ, Московская область

Воздействуя на различные звенья патогенеза бронхиальной астмы, санаторно-курортное лечение запускает механизмы саногенеза и позволяет достичь устойчивой ремиссии заболевания. Выявлена значительная динамика клинико-функциональных показателей при включении в комплекс санаторно-курортного лечения галотерапии и флаттер-терапии за счет потенцирования лечебного действия сухого солевого аэрозоля и колебаний стенок бронхов, приводящих к разрыхлению, отлипанию и эвакуации бронхиального содержимого. Достоверно более выраженная положительная динамика получена при комплексном применении галотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля у детей с бронхиальной астмой условиях санатория, что связано с потенцированием положительных эффектов двух указанных физических факторов (муколитического, регидратирующего, бронходрирующего, глубокого вибрационного массажа). Таким образом, включение в комплексное санаторно-курортное лечение детей с бронхиальной астмой инновационных технологий физиотерапии, сочетанных воздействий позволяют повысить эффективность медицинской реабилитации таких детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение, физиотерапия, галотерапия, флаттер-терапия, импульсное низкочастотное электростатическое поле.

## Sanatory stage of rehabilitation of children with bronchial asthma

N.A. Lyan<sup>1,2</sup>, M.A. Khan<sup>1,2</sup>, E.L. Vakhova<sup>1,2</sup>, N.A. Mikitchenko<sup>1</sup>,  
I.I. Kalinovskaya<sup>3</sup>, L.V. Koval'chuk<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Moscow Scientific Practical Centre of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia*

<sup>2</sup> *I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *State-funded health institution Children's bronchopulmonary sanatorium № 15 of Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia*

<sup>4</sup> *Children's sanatorium of Vasilyevskoye of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow region*

*Influencing various links of a pathogenesis of bronchial asthma, sanatorium treatment starts mechanisms of a sanogenez and allows to reach steady remission of a disease. Appreciable dynamics of clinical and jnfunctional indicators when including in a complex of sanatorium treatment of halotherapy and a flutter therapy due to potentiation of medical action of a dry saline aerosol and fluctuations of walls of the bronchi leading to loosening, an piling off and evacuation of bronchial contents is taped. Authentically more expressed positive dynamics is received at complex use of halotherapy and impulsive low-frequency electrostatic field for children with bronchial asthma conditions of sanatorium that is bound to potentiation of positive effects of two specified physical factors (mucolytic, rehydrated, bronchodrain, deep vibratory massage). Thus, including in complex sanatorium treatment of children with bronchial asthma of innovative technologies of a physiotherapy, the combined influences allow to increase efficiency of medical aftertreatment of such children.*

*Keywords: children, bronchial asthma, sanatorium treatment, physiotherapy, halotherapy, flutter therapy, impulsive low-frequency electrostatic field.*

Актуальность разработки новых технологических медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой определяется отмечающейся тенденцией к увеличению заболеваемости и ее более тяжелому течению [1, 2]. Важным этапом медицинской реабилитации таких детей является санаторно-курортное лечение, позволяющее достичь устойчивой ремиссии бронхиальной астмы без угрозы прогрессирования заболевания и перехода его в более тяжелые формы [3–6].

За последние годы разработан широкий спектр немедикаментозных технологий при бронхиальной астме у детей, в том числе используемых в условиях санаторно-курортных организаций [7–11].

Сухой высокодисперстный аэрозоль хлорида натрия оказывает положительное действие на бронхиальную проходимость главным образом в труднодоступных отделах респираторного тракта за счет влияния на дискринический и отечно-вос-

### Сведения об авторах:

**Лян Наталья Анатольевна** – к.м.н., в.н.с. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 105120, г. Москва, Земляной вал ул., д. 53, e-mail: nlyan@yandex.ru.

**Хан Майя Алексеевна** – д.м.н., профессор, заведующий отделением медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 105120, г. Москва, Земляной вал ул., д. 53, e-mail: 6057016@mail.ru.

**Выхова Екатерина Леонидовна** – к.м.н., в.н.с. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, доцент кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 105120, г. Москва, Земляной вал ул., д. 53, e-mail: vel\_1202@mail.ru.

**Микитченко Наталья Анатольевна** – к.м.н., с.н.с. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ, 105120, г. Москва, Земляной вал ул., д. 53, e-mail: mikitchenko\_nata@mail.ru.

**Калиновская Ирина Ивановна** – к.м.н., главный врач ГБУЗ «ДС № 15 ДЗМ», 117647, г. Москва, ул. Академика Капицы, д. 11, e-mail: ds15@zdrav.tmos.ru.

**Ковальчук Лариса Викторовна** – и.о. главного врача ФГБУ детский санаторий «Васильевское» МЗ РФ, 143088, Московская область, Одинцовский район, п/о санатория им. Герцена, e-mail: lorkov@yandex.ru.

палительный ее компоненты, что обосновывает целесообразность применения галотерапии в медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой [12–15].

Данные о благоприятном влиянии импульсного низкочастотного электростатического поля (ИНЭСП) на тонус мышц, спазмолитическом, противоотечном, трофико-регенераторном действии обосновывают патогенетическую направленность применения данного физического фактора в терапии БА у детей [9–11].

Флаттер-терапия как метод кинезотерапии с успехом используется у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания. Благодаря колебаниям давления в бронхах и изменению потока воздуха происходят колебания бронхиальных стенок на всем протяжении бронхиального дерева вплоть до периферических бронхов, где и наблюдается наиболее выраженный мукостаз, что приводит к разрыхлению, отлипанию и эвакуации бронхиального содержимого.

Мукорегулирующее, бронхолитическое действие галоингаляционной терапии и выраженный дренирующий эффект флаттер-терапии явились основанием для комплексного применения этих физических факторов у детей с бронхиальной астмой [16].

Однако многие вопросы механизма лечебного действия галотерапии, комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии, комплексного применения галотерапии и ИНЭСП, оптимизации параметров воздействия требуют разработки и определения эффективности факторов, возможности комбинированного использования методов в условиях санаторно-курортных организаций у детей с бронхиальной астмой.

**Целью работы** явилось изучение терапевтической эффективности комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии, галотерапии и ИНЭСП на санаторном этапе медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинические наблюдения проведены в динамике у 120 детей с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения, находящихся в периоде неполной и полной ремиссии, в возрасте от 4 до 17 лет. Дети были распределены на четыре груп-

пы: 1-я группа (30 детей) получала санаторно-курортное лечение с включением комплексного применения галотерапии и ИНЭСП; 2-я группа (30 детей) – санаторно-курортное лечение с включением комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии; 3-я группа (30 детей) – санаторно-курортное лечение с включением галотерапии; 4-я группа (контрольная, 30 детей) – санаторно-курортное лечение без применения методов физиотерапии и кинезотерапии.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакетов прикладных программ для статистического анализа «SPSS 19.0», статистических методов, включающих параметрические и непараметрические тесты. Соответствие статистического распределения эмпирических показателей теоретическому нормальному распределению Гаусса оценивалось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей при статистическом сравнении для выборок с нормальным распределением использовался критерий Стьюдента. Статистический анализ качественных показателей проводился на основе данных, сгруппированных в аналитические таблицы сопряженности, с применением критерия хи-квадрат.

Воздействие импульсным низкочастотным электростатическим полем проводилось от аппарата «HIVAMAT 200» производства немецкой фирмы «Physiomed» по методике со специальными виниловыми перчатками. Частота импульсов составляет 100 Гц при массаже передней поверхности и последовательно 100 и 60 Гц при массаже задней поверхности грудной клетки. Время воздействия зависит от возраста ребенка. Массаж передней поверхности грудной клетки для детей 5–7 лет длится 2 мин., для детей 8–10 лет – 3 мин., для детей старше 11 лет – 4 мин. Массаж задней поверхности грудной клетки для детей 5–7 лет длится 6 мин. (по 3 мин. каждой частотой соответственно), для детей 8–10 лет – 6 мин. (2 мин. с частотой 100 Гц и 4 мин. с частотой 60 Гц) и для детей старше 11 лет – 8 мин. (по 4 мин. каждой частотой).

Общая продолжительность процедуры 8 мин. для детей 5–7 лет, 10 мин. для детей 8–10 лет, 12 мин. – для детей старше 11 лет. На курс назначалось 10 ежедневных процедур.

Галотерапия проводилась с использованием 2 режима работы (1,0–3,0 мг/м<sup>3</sup>) в течение 30 мин., на курс 10 процедур.

При комплексном применении двух физических факторов проводилась галотерапия с последующим воздействием ИНЭСП по вышеуказанным параметрам после 5–10-минутного перерыва.

При выполнении флаттер-терапии предварительно производится спокойный глубокий вдох через нос, после вдоха – пауза на 2–3 с, затем максимальный выдох средней интенсивности до конца, без форсирования. Необходимо добиваться ощутимой вибрации в грудной клетке. Число повторяющихся циклов – от 10 до 15.

При комплексном применении двух факторов флаттер-терапия проводилась через 5–10 мин. после галотерапии, на курс 10 ежедневных процедур.

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство детей составили мальчики – 71 ребенок (59,2%), девочек было 49 (40,8%). Легкое течение бронхиальной астмы установлено у 48 детей (40,0%); у 72 детей (60,0%) наблюдалось среднетяжелое течение заболевания.

К началу исследования большинство детей – 68 (56,7%) находились в периоде полной ремиссии, 52 (43,3%) – в периоде неполной ремиссии.

Влажный кашель беспокоил 58 детей (48,3%), из них у 20,7% – с эпизодами ночного приступообразного кашля.

Влажные хрипы выслушивались у 44 (36,7%) больных, единичные сухие свистящие – у 12 (10,0%).

У всех детей, находящихся в периоде неполной ремиссии бронхиальной астмы, отмечалось умеренное снижение средних значений скоростных показателей по данным компьютерной флоуметрии. Среди детей в периоде полной ремиссии у 4-х отмечалось умеренное нарушение бронхиальной проходимости, у остальных детей все показатели компьютерной флоуметрии сохранялись в пределах нормальных величин.

Анализ пиковой скорости выдоха перед началом комплексного санаторно-курортного лечения по данным пикфлоуметрии выявил умеренное снижение среднего значения данного показателя –  $63,14 \pm 2,05\%$ Д.

В ходе исследования была выявлена выраженная положительная динамика основных клинических симптомов бронхиальной астмы в ответ на проводимую терапию.

Благоприятное влияние комплексного санаторно-курортного лечения выразилось в исчезновении кашля различного характера у большинства детей (84,4%), эпизодов ночного кашля не наблюдалось ни у одного ребенка.

Рисунок 1. Динамика кашля у детей с бронхиальной астмой

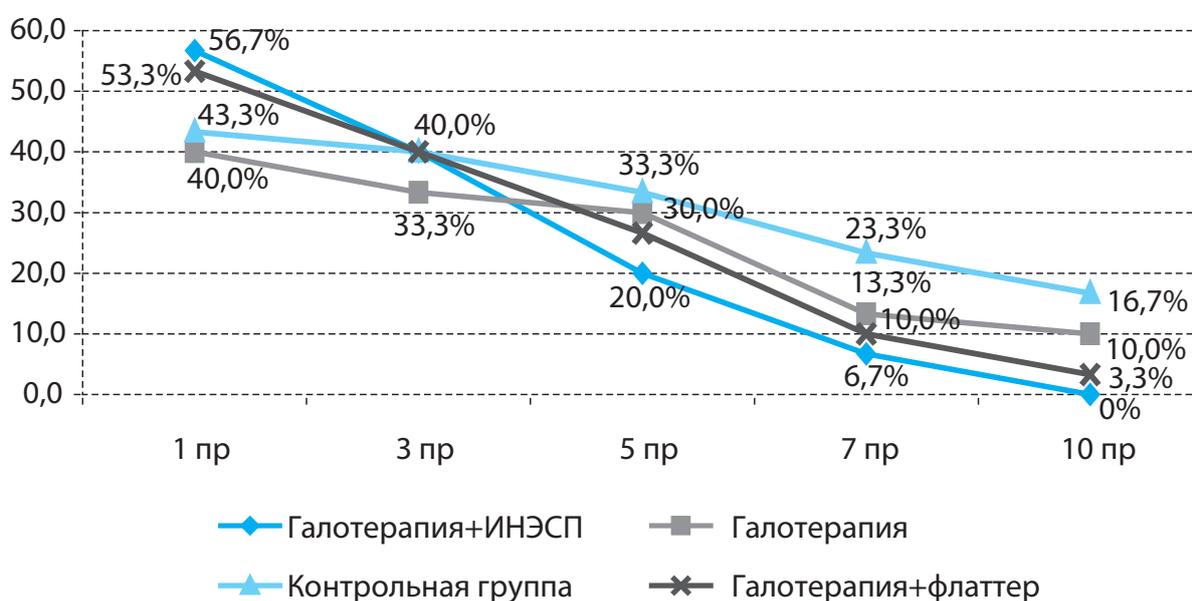
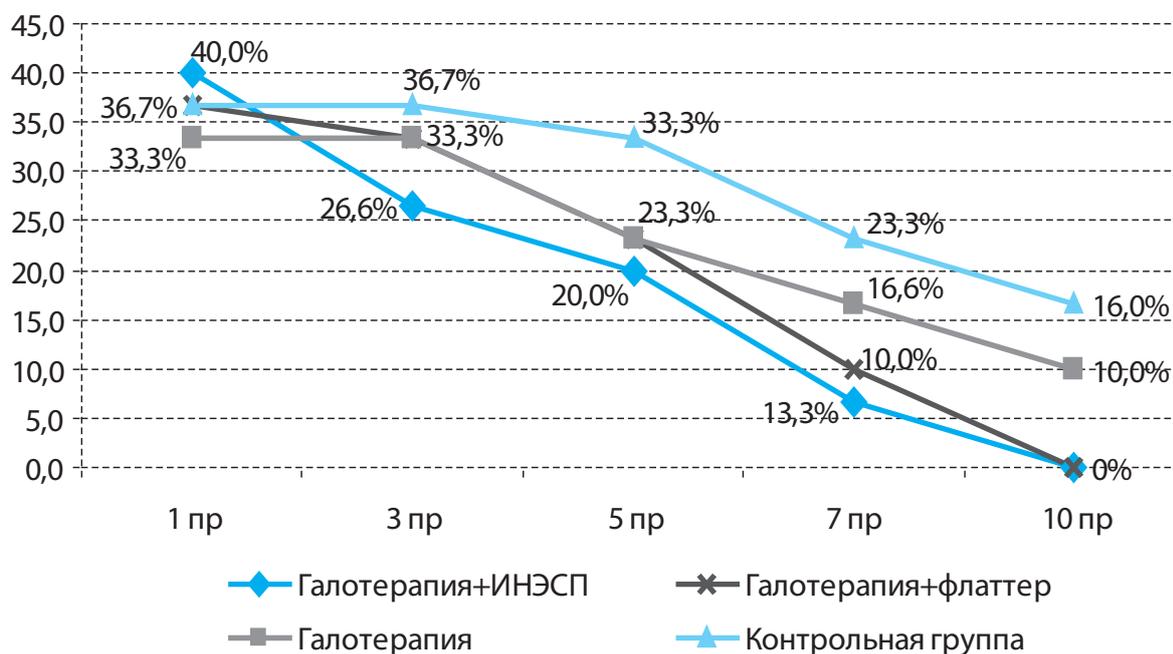


Рисунок 2. Динамика влажных хрипов у детей с бронхиальной астмой



У детей 1-й группы, получавших комплексное применение галотерапии и ИНЭСП, уже к третьей процедуре отмечалось снижение частоты кашля у 29,4% детей, после 5-й процедуры положительная динамика данного симптома стала более отчетливой – отмечалось выраженное разжижение и уменьшение вязкости мокроты, продуктивность кашля увеличилась, усилилось отхождение мокроты, его частота достоверно ( $p < 0,05$ ) снизилась в 2,8 раза, к концу санаторно-курортного лечения кашель не наблюдался ни у одного ребенка, отхождение мокроты у детей этой группы было более интенсивное, чем у детей других групп, что свидетельствовало о более выраженной дренажной функции бронхов за счет комплексного применения двух физических факторов.

У детей 2-й группы, получавших комплексное лечение галотерапии и флаттер-терапии, после третьей процедуры снижение частоты кашля отмечалось у 4 (25%) детей, улучшилась эвакуация мокроты, после 5-й процедуры на влажный кашель жаловались 8 детей (50,0%), жалобы сократились в 2,0 раза, к концу лечения кашель беспокоил одного ребенка. Значительная динамика достигнута за счет потенцирования лечебного действия сухого солевого аэрозоля и колебаний стенок бронхов, приводящих к разрыхлению,

отлипанию и эвакуации бронхиального содержимого.

У детей 3-й группы, получавших только галотерапию в комплексном санаторно-курортном лечении, наблюдалась менее выраженная динамика влажного кашля, который сохранялся у 10,0% больных против 40,0% к началу лечения.

В контрольной группе, на фоне только санаторно-курортного лечения, не отмечалось значимой положительной динамики данного симптома, к концу наблюдения кашель сохранялся у 5 детей (в соответствии с рисунком 1).

Благоприятная динамика аускультативной картины в виде исчезновения влажных и сухих свистящих хрипов отмечалась у большинства детей – в 78,6% случаев.

Под воздействием санаторно-курортного лечения с применением галотерапии и ИНЭСП отмечались выраженные благоприятные изменения в аускультативной картине уже на 3–4-й день. Уменьшилось количество и распространенность хрипов, число детей с влажными и сухими свистящими хрипами на выдохе сократилось в 2 раза, что свидетельствовало об уменьшении активности воспалительного процесса. На фоне комплексного применения галотерапии и ИНЭСП к середине курса количество детей с влажными хрипами уменьшилось в 4 раза (с 40,0

до 10,0%,  $p < 0,05$ ), к концу лечения влажные и сухие свистящие хрипы не выслушивались ни у одного ребенка. Данная благоприятная динамика была более выраженной, чем в других группах.

Под влиянием комплексного санаторно-курортного лечения с включением галотерапии и флаттер-терапии также наблюдалось улучшение физикальной картины в легких за счет потенцирования регидратирующего, муколитического действия факторов. Количество и распространенность хрипов сократились в 2,2 раза к концу лечения, влажные и сухие свистящие хрипы также не выслушивались ни у одного ребенка.

У детей под влиянием только галотерапии к середине курса число детей с влажными хрипами сократилось с 33,3 до 23,3%, к концу лечения количество детей с влажными хрипами уменьшилось до 10,0%, сухие свистящие хрипы сохрани-

лись у одного ребенка. Динамика аускультативной картины была менее выраженной, чем у детей 1-й группы.

В контрольной группе положительная динамика аускультативной картины была незначительной, влажные хрипы сохранились у 45,5% детей, сухие свистящие – у 3 детей (в соответствии с рисунком 2).

На фоне комплексного применения галотерапии и ИНЭСП отмечалось достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания, более выраженное, чем в других группах детей. Вследствие потенцирования муколитического и бронхолитического действия двух физических факторов у 93,3% детей, имевших умеренно выраженные нарушения, бронхиальная проходимость полностью нормализовалась. Индивидуальный анализ показал, что наиболее отчетливые благоприятные сдвиги определялись у детей, имевших

Таблица 1. Динамика показателей ФВД у детей, больных бронхиальной астмой, %Д

Показатель ФВД (%Д)	Группа			
	Галотерапия + ИНЭСП (n=25)	Галотерапия + флаттер (n=23)	Галотерапия (n=26)	Контрольная группа (n=24)
ФЖЕЛ	<u>81,99±1,95</u>	<u>80,78±1,87</u>	<u>82,40±2,61</u>	<u>79,43±1,56</u>
	84,34±1,72	83,54±1,92	84,73±2,26	81,23±2,34
ОФВ <sub>1</sub>	<u>81,18±0,97</u>	<u>80,28±1,65</u>	<u>82,34±2,41</u>	<u>80,67±2,44</u>
	95,96±1,66**	89,43±1,45*	86,02±2,23	83,22±2,45
ПСВ	<u>76,56±1,54</u>	<u>75,23±1,34</u>	<u>74,06±2,72</u>	<u>72,16±2,23</u>
	90,67±1,26**	84,24±1,23*	84,00±2,27*	74,12±2,11
МОС <sub>25</sub>	<u>70,61±2,31</u>	<u>71,32±1,51</u>	<u>66,69±1,59</u>	<u>67,29±2,12</u>
	79,02±2,47*	78,54±1,89*	74,83±1,04*	70,13±2,43
МОС <sub>50</sub>	<u>66,95±2,43</u>	<u>67,78±2,54</u>	<u>63,94±1,57</u>	<u>64,24±1,76</u>
	74,66±2,80*	75,73±2,12*	67,58±1,44	66,65±2,23
МОС <sub>75</sub>	<u>59,84±2,99</u>	<u>58,19±2,45</u>	<u>59,53±2,39</u>	<u>59,43±2,34</u>
	70,32±1,46*	68,32±2,32*	62,74±1,36	61,64±2,09

**Примечания:**

1) В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – после лечения.

2) Достоверность различий до и после лечения: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,02$ .

более выраженные нарушения бронхиальной проходимости.

У детей 2-й группы, под влиянием комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии, благодаря благоприятному комплексному воздействию сухого солевого аэрозоля и колебаниям стенок бронхов установлена достоверная положительная динамика показателей флоуметрии по данным кривой «поток-объем», более выраженная на уровне периферических бронхов. У 78,6% детей бронхиальная проходимость нормализовалась.

Под влиянием галотерапии показатели флоуметрии также имели тенденцию к улучшению, достоверно улучшилась пиковая скорость выдоха и МОС<sub>25</sub>, однако нормальных величин показатели компьютерной флоуметрии достигли лишь в 57,1% случаев.

В контрольной группе видимых улучшений не наблюдалось, умеренные нарушения сохранялись у 66,7% детей (таблица 1).

В процессе исследования детям проводилось мониторирование пиковой скорости выдоха (ПСВ), что позволяло вести ежедневное наблюдение за состоянием бронхиальной проходимости и оценивать эффективность проводимой терапии.

Анализ динамики пиковой скорости выдоха показал достоверный прирост данного показателя к концу курса лечения в трех группах детей, получавших санаторно-курортное лечение в комплексе с физическими факторами и кинезотера-

пией, при этом регистрировалось увеличение значений ПСВ до нормальных величин у всех больных.

Мониторинг пиковой скорости выдоха до и после каждой процедуры выявил достоверное увеличение ( $p < 0,05$ ) данного показателя под влиянием комплексного применения галотерапии и ИНЭСП уже после 1-й процедуры. К концу курса лечения прирост ПСВ в среднем составил 17,2% ( $p < 0,02$ ).

Под влиянием галотерапии и комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии отмечалось достоверное улучшение показателя пиковой скорости выдоха, прирост составил 12,55 и 9,97% соответственно.

В контрольной группе отмечалась небольшая тенденция к увеличению пиковой скорости выдоха в течение всего лечебного курса, однако статистически значимых изменений не наблюдалось (таблица 2).

Всем детям проводилось мониторирование показателей пульсоксиметрии. Анализ данных до начала лечения показал, что кислородная сатурация крови находилась в пределах нормальных значений у всех детей. На фоне проводимого лечения, сопровождавшегося нормализацией бронхиальной проходимости, показатели пульсоксиметрии возросли с  $96,5 \pm 0,32\%$  до  $97,7 \pm 0,12\%$ .

На основании комплексной оценки непосредственных результатов лечения эффективность

Таблица 2. . Динамика показателей ПСВ у детей, больных бронхиальной астмой, %Д

Показатель ПСВ (%Д)	Группа			
	Галотерапия + ИНЭСП (n=25)	Галотерапия + флаттер (n=23)	Галотерапия (n=26)	Контрольная группа (n=24)
До лечения	75,18±1,97	76,34±1,89	77,16±2,01	73,16±2,11
После 1-й процедуры	84,29±1,67*	83,34±1,78	80,23±2,12	75,35±2,02
После лечения	92,34±1,36**	88,89±2,01*	87,13±1,87*	79,23±2,24

Примечание: достоверность различий до и после лечения: \*  $p < 0,054$ ; \*\*  $p < 0,02$ .

комплексного применения галотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля при бронхиальной астме у детей составила 96,7% ( $p < 0,05$  в сравнении с галотерапией), комплексного применения галотерапии и флаттер-терапии – 90,0%, галотерапии – 77,0%, в контрольной группе – 60%.

Таким образом, проведенный анализ выявил более высокую эффективность при включении в санаторно-курортное лечение комплексного применения галотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля, галотерапии и флаттер-терапии у детей с бронхиальной астмой на санаторном этапе медицинской реабилитации. Установлено их благоприятное влияние на клиническое течение заболевания, характеризующееся быстрым регрессом и исчезновением влажного кашля, усилением отхождения мокроты, нормализацией аускультативной картины, а также на вентиляционную функцию легких, что проявляется положительными сдвигами функции внешнего дыхания, показателей пульсоксиметрии. Указанные изменения более выражены при комплексном применении галотерапии и импульсного низкочастотного электростатического поля, что связано, по-видимому, с потенцированием положительных эффектов двух указанных факторов (муколитического, регидратирующего, глубокого вибрационного массажа).

Разработаны дифференцированные показания для санаторно-курортного лечения детей с бронхиальной астмой с учетом периода и тяжести заболевания.

Галотерапия показана детям с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в периоде полной и неполной ремиссии с незначительными клиническими симптомами и нарушением бронхиальной проходимости.

Комплексное применение галотерапии и флаттер-терапии показано детям с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в периоде неполной ремиссии при наличии влажного кашля, влажных хрипов, трудно отделяемой мокроты.

Комплексное применение галотерапии и ИНЭСП показано детям с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в периоде неполной ремиссии при наличии более выраженных клинических проявлений заболевания, с

наличием влажного и сухого кашля, трудно отделяемой мокроты, влажных и сухих хрипов, более низких показателей функции внешнего дыхания.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1 Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Д.А. Иванова и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; 6: 47–53.
- 2 Хан М.А., Конова О.М. Применение физиотерапевтических методов в лечении аллергических болезней у детей / Детская аллергология; под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М., 2006. 688 с.: ил.
- 3 Погонченкова И.В., Хан М.А., Лян Н.А. Санаторно-курортное лечение детей в санаториях Департамента здравоохранения Москвы // Вестник восстановительной медицины. 2017; 3: 15–18;
- 4 Оптимизация санаторно-курортного лечения детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Рассулова, И.М. Чукина и др. / Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина: материалы международного конгресса; под ред. А.Н. Разумова. М., 2017. С. 87;
- 5 Лян Н.А., Микитченко Н.А., Ковальчук Л.В. Санаторно-курортный этап медицинской реабилитации детей с аллергическими заболеваниями // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2016; 2. Т93 (2):. 97.
- 6 Санаторно-курортный этап медицинской реабилитации детей, больных бронхиальной астмой / М.В. Никитин, И.М. Чукина, А.М. и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2016; 2. Т93 (2): 117.
- 7 Хан М.А., Вахова Е.Л. Оздоровительные технологии в педиатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; 4: 53–56.
- 8 Хан М.А., Лян Н.А., Чукина И.М. Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы у детей // Медицинская сестра. 2014; 7: 14–20.
- 9 Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой / М.А. Хан, Д.А.

- Иванова, Н.А. Лян и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2015; 4: 30–35.
- 10 Лян Н.А., Микитченко Н.А., Ковальчук Л.В. Санаторно-курортный этап медицинской реабилитации детей с аллергическими заболеваниями. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016; 2(2): 97.
- 11 Технологии медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан, Н.Б. Корчажкина и др. // *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2017; 2 (140): 28–36.
- 12 Галотерапия в профилактике и медицинской реабилитации детей / К.В. Котенко, Н.Б. Корчажкина, А.В. Червинская и др. // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2016; 3: 27–33.
- 13 Роль галотерапии в профилактике и медицинской реабилитации детей / М.А. Хан, М.А. Рассулова, А.В. Червинская и др. // *Вестник восстановительной медицины*. 2015; 6.: 36–42.
- 14 Галотерапия в медицинской реабилитации детей / А.В. Червинская, Н.А. Лян, Е.Л. Вахова и др. // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2017; 2, Т94 (2): 157.
- 15 Лян Н.А., Хан М.А. Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2016; 2 (45): 7–20.
- 16 Чахоян А. Н. Применение галоингаляционной терапии, флаттер-терапии и их сочетанного воздействия при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей. *Физиотерапевт*. 2011; 3: 62-64. ■