



АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 3 (50), сентябрь 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>Нижегород</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> | Т.П. Маркова – <i>Москва</i> |
| В.А. Булгакова – <i>Москва</i> | Н.Б. Мигачёва – <i>Самара</i> |
| А.В. Жестков – <i>Самара</i> | Д.Ю. Овсянников – <i>Москва</i> |
| О.В. Зайцева – <i>Москва</i> | А.Н. Пампура – <i>Москва</i> |
| А.Л. Заплатников – <i>Москва</i> | Д.В. Печкуров – <i>Самара</i> |
| И.Н. Захарова – <i>Москва</i> | В.А. Ревякина – <i>Москва</i> |
| А.В. Караулов – <i>Москва</i> | Г.И. Смирнова – <i>Москва</i> |
| И.В. Кондратенко – <i>Москва</i> | Р.Ф. Хакимова – <i>Казань</i> |
| Н.Г. Короткий – <i>Москва</i> | М.А. Хан – <i>Москва</i> |
| И.М. Корсунская – <i>Москва</i> | А.А. Чебуркин – <i>Москва</i> |
| А.В. Кудрявцева – <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
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.09.2017 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 50 • Number 3 • September 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*
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*
Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*

Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*





Содержание

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

| | |
|-------------------------------|---|
| ТАТЬЯНА ПЕТРОВНА МАРКОВА..... | 4 |
|-------------------------------|---|

ОБЗОР

| | |
|--|---|
| АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ <i>Е.А. Куропатникова</i> | 5 |
|--|---|

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

| | |
|---|----|
| АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ О ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ <i>А.В. Кудрявцева</i> | 17 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ПРИНЦИПЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В САНАТОРИЯХ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Е.Г. Семеняк, А.В. Курганова, О.Ф. Гаврилова</i> | 23 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИИ НА ЯЙЦО <i>В.А. Ревякина, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова, В.А. Мухортьх, П.О. Кравцова</i> | 28 |
|--|----|

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

| | |
|--|----|
| СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ <i>В.В. Сыров</i> | 34 |
|--|----|

Contents

WE CONGRATULATE!

| | |
|-------------------|---|
| T.P. MARKOVA..... | 4 |
|-------------------|---|

REVIEW

| | |
|---|---|
| ALLERGIC RHINITIS IN CHILDHOOD <i>E.A. Kuropatnikova</i> | 5 |
|---|---|

ORIGINAL ARTICLE

| | |
|--|----|
| THE ANALYSIS OF THE MEDICAL PROFESSION'S AWARENESS OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CHILDREN AND YOUNGSTERS WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS <i>A.V. Kudryavtseva</i> | 17 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| THE DEVELOPMENT OF THE PRINCIPLES OF REHABILITATION OF SANATORIUM-RESORT TREATMENT OF CHILDREN AT RISK FOR TUBERCULOSIS <i>E.G. Semenyak, A.V. Kurganova, O.F. Gavrilova</i> | 23 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| NEW OPPORTUNITIES FOR A DIETOTHERAPY OF AN ALLERGY TO EGG <i>V.A. Revyakina, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova, V.A. Mukhortykh, P.O. Kravtsova</i> | 28 |
|--|----|

CLINICAL PHARMACOLOGY IN PEDIATRIC ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

| | |
|---|----|
| MODERN OUTLOOKS OF POSSIBILITY OF APPLICATION THE CONCEPT OF A SINGLE INHALER FOR THE THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA. FEATURES OF USE IN ADOLESCENTS. <i>V.V. Syrov</i> | 34 |
|---|----|



30 октября 2017 года исполняется 70 лет ведущему ученому в области аллергологии и клинической иммунологии, заведующему кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики ФГБОУ ДПО Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, доктору медицинских наук, профессору Татьяне Петровне Марковой.

Татьяна Петровна после окончания в 1972 году 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова начала трудовую деятельность в Институте экспериментальной патологии и терапии АМН СССР в должности старшего лаборанта. В 1979 г. закончила аспирантуру по специальности «Аллергология и иммунология», с 1979 г. по 1988 г. работала в должности младшего научного сотрудника сначала в отделении гемобластозов Института, затем в Московском онкологическом институте имени Герцена МЗ СССР. В 1989 г. была принята на работу ассистентом курса иммунологии при кафедре клинической фармакологии ФУВ РГМУ. С 1990 г.,

в связи с реорганизацией ФУВ в Институт повышения квалификации ФУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ, работает на кафедре клинической иммунологии и аллергологии в должности доцента и заведующего учебной частью, а с 2002 г. переведена на должность профессора кафедры. В 2008 г. утверждена в должности заведующего курсом аллергологии и иммунологии, а с февраля 2012 г. – заведующего кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики. Татьяна Петровна ведет активную научную и педагогическую работу с клиническими ординаторами, аспирантами, учащимися. Среди ее учеников семь кандидатов медицинских наук.

Маркова Т.П. является автором и соавтором более 170 печатных работ в научных отечественных и зарубежных журналах, из них 29 работ в зарубежных изданиях, соавтором трех изобретений. Результатами научных исследований явились многочисленная методическая литература, изданы лекции «Иммунологические аспекты злокачественных новообразований. Лимфосаркомы»; в соавторстве с Р.М. Хаитовым «СПиД. Этиология, патогенез, эпидемиология»; «ВИЧ-инфекция. Клиника». Подготовлены к печати коллективом кафедры и изданы в 2003 и в 2005 г. «Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии» (1-е и 2-е издания). В 2003 г. в соавторстве с Д.Г. Чувировым и Г.Н. Чувировым – статья «Children getting ill frequently and for a long time» в книге *Clinical Immunology and Allergy in Medicine. Ed. By Gianni Marone. JGC Editions, 2003, chapter 62, p.425–429.* В 2007 г. в соавторстве с Д.Г. Чувировым – статья *Frequently ill children* в книге *Immune-mediated Diseases. From theory to Therapy Ed. M.R. Shurin, Yu. S. Smolkin, Springer, 2007, p. 301–307.* Татьяна Петровна является соавтором главы «Иммунокоррекция при ЛОР-заболеваниях» в руководстве для врачей «Детская оториноларингология», Согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Первичная профилактика аллергии у детей» (2010), автором монографии «Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога» (2014).

Неоценимым опытом Татьяна Петровна делится в ходе работы отечественных и зарубежных конференций и конгрессов по клинической иммунологии и аллергологии.

Татьяна Петровна награждена медалью «850-летие Москвы», знаком «Отличник здравоохранения», почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, благодарностью Президента РФ за трудовую деятельность, является ветераном атомной энергетики и промышленности, членом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов, членом правления Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, входит в состав редакционной коллегии журналов «Аллергология и иммунология в педиатрии»; «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского», «Русский медицинский журнал».

Татьяна Петровна – талантливый ученый, педагог, опытный клиницист, ее отличают трудолюбие и целеустремленность. Благодаря своим удивительным качествам Татьяна Петровна пользуется уважением коллег и пациентов.

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

Коллектив редакции журнала, члены правления АДАИР от всей души поздравляют Татьяну Петровну с юбилеем и присоединяются к пожеланиям друзей, коллег и учеников: крепкого здоровья, дальнейшей плодотворной научной и педагогической деятельности, бодрости, энергии и профессиональной активности.



АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ У ДЕТЕЙ

Е.А. Куропатникова

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия

Аллергический ринит (АР) является распространенным, но недооцениваемым заболеванием в педиатрической популяции. В статье представлены современные данные, касающиеся факторов риска, клинических проявлений, коморбидных состояний, диагностики и лечения АР у детей.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, факторы риска, диагностика, лечение.

Allergic rhinitis in childhood

E.A. Kuropatnikova

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia

The allergic rhinitis is the widespread, but underestimated disease in pediatric population. The modern data concerning risk factors, clinical implications, comorbid states, diagnostics and treatment of an allergic rhinitis at children are presented in article.

Keywords: allergic rhinitis, children, risk factors, diagnostics, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

По определению, ринит – это воспаление слизистой носа, которое характеризуется назальными симптомами, включающими переднюю или заднюю ринорею, чихание, заложенность носа и/или зуд носа. Аллергический ринит (АР) является наиболее распространенной формой неинфекционных ринитов и связан с IgE-опосредованным иммунным ответом на аллергены [1].

АР – одно из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний у детей, развивающееся на раннем этапе жизни с самой высокой заболеваемостью в возрасте от 3 до 10 лет [2].

В обзоре Mastroianni и соавт. [3] сообщается, что распространенность и заболеваемость АР в странах Запада увеличивается начиная с 1960-х годов. Несколько позже схожая тенденция стала отмечаться и в странах со средним уровнем дохода. Например, на Ближнем Востоке распространенность АР в настоящее время составляет от 9 до 38%, вероятно, из-за продолжающегося перехода к «западному» образу жизни.

Исследование ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) показало, что в Западной Европе 8,3% детей в возрасте от 6 до 7 лет

страдают АР, в Северной Америке – 8,8%, а в Южной Америке – 13,1% [4].

В то же время, несмотря на улучшение понимания распространенности АР среди детей в возрасте старше 6 лет (во многом благодаря международным исследованиям ISAAC), данных относительно детей дошкольного возраста недостаточно [5].

Общенациональное исследование, проведенное в Португалии, установило, что 43,4% детей дошкольного возраста страдают ринитом [6].

По данным бразильского исследования, оценивающего симптомы ринита у детей в возрасте 12–15 месяцев, у 48,3% детей на первом году жизни отмечался как минимум один эпизод чихания, насморка или заложенности носа при отсутствии острого респираторного заболевания, а четверть детей развивали повторные эпизоды свистящего дыхания (причем при наличии симптомов АР их частота возрастала) [7].

В позиционном письме EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) подчеркивается, что ринит является распространенной, но недооцениваемой проблемой в педиатрии: его нередко воспринимают как обычную «простуду». В действительности же ринит отрицательно

Сведения об авторе:

Куропатникова Елена Андреевна – врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: lenyusionok@mail.ru.



влияет на физическое, социальное и психологическое состояние пациентов и их семей [8].

В исследовании Audino и соавт. [9], включавшем 1283 ребенка в возрасте 10–13 лет, была установлена причинная взаимосвязь между ринитом и депрессивным состоянием.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют три типа АР: сезонный, круглогодичный и профессиональный [1]. Круглогодичный АР (кАР) чаще всего вызывают внутренние аллергены (клещи домашней пыли, плесень, насекомые (тараканы) и перхоть животных). Сезонный АР (сАР) связан с широким спектром наружных аллергенов (пыльца и плесень) [1].

Однако в 2008 году эксперты программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) предложили классификацию АР по продолжительности симптомов, выделив интермиттирующий АР и персистирующий АР. В зависимости от выраженности симптомов и их влияния на социальную жизнь, учебу и работу выделяют легкий и средне-тяжелый/тяжелый АР [1].

Большинство исследований используют деление АР на кАР и сАР, поэтому версия ARIA 2016 года сохранила данные термины для облегчения интерпретации опубликованных данных [10].

ФАКТОРЫ РИСКА

Генетические факторы, внутриутробное и послеродовое окружение приводят к увеличению распространенности аллергических заболеваний верхних дыхательных путей путем изменения иммунного ответа и развития дисбаланса между врожденным и адаптивным иммунитетом [3].

Частота наследования при АР варьирует от 33 до 91% [3]. В когорте, состоящей из 2413 детей, Westman и соавт. обнаружили, что наличие изолированного АР у родителей повышало вероятность АР у детей – отношение шансов (ОШ) 2,2, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,6–3,2, чего не наблюдалось при изолированной астме или экземе. Наличие всех трех атопических состояний у родителей (АР, экзема и астма) вызывало наибольший риск АР (ОШ 5,6, 95% ДИ 3,8–8,4) и неаллергического ринита (ОШ 4,9, 95% ДИ 2,8–8,4) у детей. Наибольшая распространенность АР (37,5%) отмечалась среди детей, чьи родители страдали как АР, так и неаллергическим ринитом [5].

В двух крупных немецких исследованиях Fuertes и соавт. обнаружили повышенный риск формирования атопических заболеваний (особенно астмы и, в меньшей степени, АР и экземы) у потомства даже при условии развития атопии у родителей после рождения детей [5].

В обзорной статье Ng и Wang [5] приводят результаты долгосрочного когортного исследования, в котором изучалась частота аллелей 39 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) для установления ассоциации с определенными аллергическими фенотипами. Для 12 SNP была установлена ассоциация с АР. Лocus TLR6-TLR1, вероятно, играет центральную роль в развитии аллергических заболеваний. Сообщается о наличии ассоциации между генетической изменчивостью в SSTR1-MIPOL1 и TSLP-SLC25A46 и возрастом дебюта АР.

В этом же обзоре [5] сообщается, что два популяционных исследования в Японии показали, что мутации гена филаггрина (FLG – важного предрасполагающего фактора атопического дерматита) являются существенными предрасполагающими факторами сенной лихорадки (ОШ 2,01, 95% ДИ 1,027–3,936, $p < 0,05$). Варианты rs9303277, rs7216389, rs7224129, rs3744246, rs4794820 в локусе предрасположенности к астме 17q21 также ассоциированы с АР.

Несмотря на существенную роль генетической предрасположенности в развитии АР, полностью объяснить его этиологию лишь с помощью генов не удастся, поскольку генетические вариации должны оцениваться в сочетании с многочисленными факторами окружающей среды и клеточными стрессорами, которые, как было показано, способны менять транскрипцию генов в нескольких поколениях [11].

Поиск конкретных агентов, вызывающих изменения в метилировании ДНК, показал, что в качестве модифицирующего фактора в различных исследованиях в последнее время рассматривается табачный дым [11].

Курение ассоциировано с высокой распространенностью хронических ринитов у лиц обоих полов, но с низкой распространенностью АР у лиц мужского пола [12].

Особенности питания матери во время беременности, в том числе селективные добавки (железо, витамин D, фолиевая кислота и др.), могут оказы-

вать как превентивный, так и неблагоприятные эффекты на развитие атопических заболеваний у детей [11].

Установлено, что употребление витамина D во время беременности предотвращает риск развития АР, однако эти данные (в том числе влияние витамина D на рецидивы свистящего дыхания и астму) противоречивы [3]. Так, метаанализ 10 кросс-секционных исследований по текущему уровню 25-ОН витамина D (25ОНD) и распространенности АР и 6 проспективных исследований по развитию АР в зависимости от предшествующего уровня 25ОНD, проведенный Kim и соавт. [13], показал, что ни распространенность текущего АР, ни его развитие в будущем не соответствуют уровню 25ОНD. Сообщается о необходимости проведения больших рандомизированных контролируемых исследований для определения, может ли витамин D быть полезным для профилактики АР.

Применение различных лекарственных препаратов во время беременности также может влиять на распространенность аллергических заболеваний [11]. В качестве примера наблюдательное исследование в Нидерландах обнаружило взаимосвязь между применением женщинами во время беременности препаратов, снижающих кислотность желудка (ингибиторов протонной помпы и блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов), и развитием множественных аллергических заболеваний у детей [14].

Andersson и соавт. [15] изучили 16 статей (с 25 исследованиями) по влиянию пренатального материнского стресса на развитие атопии у потомства. В 21 исследовании была обнаружена взаимосвязь между данными состояниями. В трех (из четырех) исследований, касающихся АР, была установлена положительная ассоциация (скорректированное ОШ (сОШ) 0,96–2,38).

Способ родоразрешения рассматривается в качестве фактора, влияющего на распространенность атопических заболеваний в детстве. Однако данные противоречивы [11]. Метаанализ Vager и соавт. [16] не продемонстрировал существенного увеличения риска АР у детей, рожденных путем кесарева сечения.

Показано, что наличие желтухи новорожденных ассоциировано с развитием АР в раннем детстве [17].

Наhm и соавт. [18] показали, что пребывание в младенчестве в недавно построенном доме ассоциировано с более высокими рисками развития АР в возрасте 7–8 лет (ОШ 3,09, 95% ДИ 1,71–5,57), что, возможно, связано с высокой концентрацией химических веществ (летучих органических соединений) в новых зданиях. Повышенная влажность и плесень в жилище также были ассоциированы с АР (ОШ 1,31, 95% ДИ 1,07–1,61).

Что касается экспозиции аллергенов, в исследовании Schoos и соавт. [19] не было обнаружено никакой ассоциации между воздействием собаки или кошки в перинатальном периоде, а также концентрацией аллергенов в образцах пыли из постели и развитием сенсibilизации и ринита в детстве.

Согласно гигиенической гипотезе, микробные воздействия в раннем детстве могут предотвращать аллергию за счет модуляции типа Т-хелперных клеток (Th1/Th2) и дисбаланса Т-регуляторных клеток (Treg). Продемонстрировано, что употребление фермерских молочных продуктов и проживание в традиционной фермерской среде с домашними животными защищает детей от атопии. В этом контексте микробиота человека может играть важную роль, активируя созревание иммунной системы хозяина [3].

Напротив, применение антибактериальных препаратов как в раннем, так и в более позднем возрасте, а также их доза могут увеличивать риск атопических заболеваний дыхательных путей в школьном возрасте [11]. В качестве примера в проспективном продольном исследовании в Швеции [20] было показано, что прием антибиотиков в первую неделю жизни увеличивает риск развития АР в школьном возрасте (сОШ 1,75, 95% ДИ (1,03, 2,97)).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Классическими симптомами АР являются интермиттирующая или персистирующая назальная обструкция, ринорея (передняя или задняя), зуд и чихание [8]. В отличие от АР, вызванного пылью, где сезонные симптомы, связанные с высвобождением гистамина (зуд и чихание) в сочетании с симптомами конъюнктивита легко распознаются, АР, вызванный клещами домашней пыли, преимущественно проявляется заложенностью носа [21]. Обычно симптомы АР возникают в течение нескольких минут после воздей-

ствия аллергена и могут продолжаться часами после его прекращения [8]. У маленьких детей АР может проявляться менее отчетливо [8].

Восприятие симптомов АР в разных возрастных группах может отличаться. Исследование Devillier и соавт. [22] сравнивало профили симптомов и качества жизни у детей, подростков и взрослых с АР, вызванным пылью злаковых трав (n=806). При среднетяжелом и тяжелом АР зуд глаз был ассоциирован с низким качеством жизни во всех возрастных группах, тогда как назальная обструкция и зуд носа – в группе подростков и детей.

Нарушение обоняния является одним из ключевых симптомов у пациентов с АР. Stuck и

соавт. [23] проанализировали 36 статей и установили, что, по данным большинства исследований, при АР обонятельная дисфункция встречается в 20–40% случаев. Причем наличие обонятельной дисфункции, по всей видимости, усиливает тяжесть АР. По данным OLFAPEDRIAL исследования [24], обонятельная дисфункция отмечалась у 44% детей с АР в возрасте 6–12 лет (чаще при персистирующем АР).

Анатомически и функционально нос сообщается с глазами, околоносовыми пазухами, носоглоткой, средним ухом, гортанью и нижними дыхательными путями, поэтому при АР у пациентов могут отмечаться конъюнктивит, хронический кашель,

Таблица 1. Дифференциальный диагноз ринита у детей [8]

| Диагноз | Дошкольный возраст | Школьный возраст | Подростковый возраст |
|-----------------------------------|--|--|----------------------|
| Атрезия хоан и стеноз | Обструкция при отсутствии других симптомов АР | — | — |
| Иммунодефицит | Упорные слизисто-гнойные выделения | | — |
| Энцефалоцеле | Односторонний назальный «полип» | — | — |
| Гипертрофия аденоидов | Ротовое дыхание, прозрачные выделения из носа, храп при отсутствии других симптомов АР | | — |
| Инородное тело | Односторонние выделения из носа, неприятный запах | — | — |
| Риносинусит | — | Выделения из носа, головная боль, боль в области лица, снижение обоняния, неприятный запах изо рта, кашель | |
| Кистозный фиброз | Двусторонние полипы носа, нарушение обоняния, симптомы со стороны грудной клетки, симптомы мальабсорбции, нарушение развития | | |
| Первичная цилиарная дискинезия | Упорные слизисто-гнойные выделения, не прекращающиеся между «простудами», двусторонний застой слизи и выделения в области дна носовой полости, симптомы возникают с рождения | | |
| Утечка цереброспинальной жидкости | Бесцветные выделения из носа часто при наличии травмы в анамнезе | | |
| Коагулопатия | Повторяющиеся носовые кровотечения при минимальной травматизации | | |
| Смещение носовой перегородки | — | Обструкция при отсутствии других симптомов АР | |

ротовое дыхание, гнусавость и храп с или без обструктивного ночного апноэ [8].

Наиболее распространенным коморбидным для АР заболеванием является аллергический конъюнктивит [8]. Также астма часто сосуществует с АР, который, по данным разных исследований, наблюдается у 1/2–3/4 детей и подростков с астмой. АР является одним из факторов риска астмы. В международном опросе с участием 8 стран Европы и Азии 76% детей с впервые диагностированной астмой отметили существование предшествующих симптомов АР. АР увеличивает риск госпитализации при астме [8].

Показано, что коморбидность астмы и АР связана с передаваемым по отцовской линии метилированием ДНК в гене рецептора мелатонина-1А (MTNR1A) в регионе 4q35 [25].

Экзема и ринит часто выступают в качестве коморбидных состояний во всех возрастных группах [8]. Dharmage и соавт. [26] провели обзор 17 долгосрочных исследований и установили, что пациенты, страдающие экземой в раннем детском возрасте, имеют более высокие риски развития АР и астмы в последующем.

Хроническое аллергическое воспаление верхних дыхательных путей может вызывать лимфоидную гипертрофию, приводя к разрастанию аденоидов и миндалин [8]. Отмечено существенное увеличение размеров аденоидов во время сезона пыления у детей с сАР [27].

Хронический риносинусит (ХРС) рассматривается как коморбидное заболевание при АР, однако неясно, приводит ли АР к развитию ХРС [5]. Georgalas и соавт. [28] провели обзор существующей литературы для установления связи между АР и ХРС у взрослых и детей. По заключению авторов, имеющиеся исследования гетерогенны по методам и качеству, и доказательств причинных взаимоотношений между этими заболеваниями недостаточно.

ДИАГНОСТИКА И МОНИТОРИНГ

Клинический анамнез, включающий характер, продолжительность, частоту симптомов и провоцирующие их факторы, является краеугольным камнем для диагностики ринита у детей. Такие клинические проявления, как односторонность симптомов, назальная обструкция при отсутствии других симптомов, слизисто-гнойные выделения,

боль или повторные носовые кровотечения могут указывать на наличие другого диагноза. Дифференциальный диагноз ринита у детей в зависимости от возрастной группы представлен в таблице 1 [8].

При диагностике ринита всегда следует проводить осмотр слизистой носа, главным образом для исключения назальных полипов. Осмотр слизистой носа у пациентов с АР путем передней риноскопии демонстрирует бледную/гиперемированную отечную слизистую [29].

В повседневной практике диагноз АР обычно основывается на характерном клиническом анамнезе, подтвержденном передней риноскопией, и небольшим числом тестов, подтверждающих IgE-сенсibilизацию [8].

Наличие сенсibilизации является основным фактором риска АР у детей. Отрицательное прогностическое значение отсутствия сенсibilизации может достигать 95% в клинической популяции, а ложноотрицательные результаты могут быть связаны с локальной продукцией специфических IgE, что особенно характерно для маленьких детей, у которых симптомы ринита манифестировали совсем недавно [8].

Сенсibilизация к аллергенам может быть установлена с помощью кожных прик-тестов или определения аллерген-специфических IgE в крови. Измерение уровня общего IgE в сыворотке имеет малую ценность при оценке аллергической этиологии ринита [8].

Для определения специфических IgE необходимо взятие крови, что может представлять трудности у маленьких детей. Поэтому недавно созданные микрочипы для аллергологической диагностики заслуживают особого внимания, поскольку позволяют проводить одновременную оценку профилей антител к большому числу аллергенных молекул, используя минимальный объем сыворотки [11].

Обнаружение IgE к специфическим аллергенным молекулам с помощью молекулярной диагностики представляет тест второй линии, полезный для определения клинически значимых сенсibilизаций к главным (мажорным) и перекрестно-реагирующим аллергенам [30].

Недавно в рамках проекта MeDALL был разработан новый вид микрочипа, с помощью которого можно идентифицировать аллергическую сенсibil-

билизацию к большему числу компонентов аллергенов и на более ранней стадии, по сравнению с кожными прик-тестами и ISAC [31]. Однако прогностическую ценность данного метода следует подтвердить в дальнейших исследованиях.

Любой метод диагностики, основанный на оценке уровня IgE-антител, остается инвазивным, поскольку подразумевает обязательное взятие крови. Кроме того, полученные результаты всегда следует интерпретировать в соответствии с клинической картиной, поскольку обнаружение специфических IgE необязательно означает наличие аллергии [11]. Часть детей с положительными аллергологическими тестами не имеют симптомов АР, у других с симптомами ринита обнаруживают сенсibilизацию к аллергенам, которые не вызывают у них клинических симптомов [8].

Количественная оценка уровня специфических IgE-антител или размера волдыря при каждом тестировании может улучшить специфичность этих тестов при оценке заболеваний дыхательных путей и предоставить клиницисту больше информации, чем данные только о наличии или отсутствии атопии [8].

Результаты назальной цитологии также могут помочь в диагностике ринита. В исследовании детей в возрасте от 5 до 18 лет более высокое содержание эозинофилов в назальном секрете отмечалось у пациентов с АР по сравнению с пациентами, которым был выставлен диагноз неаллергический ринит [32]. При этом различий в количестве нейтрофилов не отмечалось, а уровень эозинофилов и нейтрофилов не зависел от степени тяжести АР.

Для оценки других возможных диагнозов, особенно в случае неэффективности терапии, могут потребоваться дальнейшие исследования. Измерение назального мукоцилиарного клиренса и назального оксида азота полезно при диагностике первичной цилиарной дискинезии, а назальная эндоскопия – для визуализации полипов. Акустическая ринометрия позволяет выявить уменьшение поперечного диаметра носовой полости на уровне носоглотки. Для оценки состояния назофарингеальных дыхательных путей можно использовать рентгенограмму в боковой проекции. Компьютерная томография может помочь в диагностике ХРС [8].

Важным инструментом для мониторинга аллергических заболеваний дыхательных путей являют-

ся опросники, позволяющие оценивать контроль и качество жизни пациентов с АР и астмой. Например, CARATKids разработан для детей в возрасте 6–12 лет [33], а RHINASTHMA-Adolescents зарекомендовал себя как полезный инструмент для улучшения контроля респираторной аллергии у подростков [34].

Недавно появился проект Mobile-health для клинической диагностики и мониторинга АР у пациентов с помощью мобильных телефонов [35].

Для решения ряда потребностей при АР (идентификация времени начала сезона пыления, оптимальный контроль ринита и сопутствующих заболеваний и др.) была разработана система MASK-rhinitis (MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis), основанная на наиболее популярном руководстве по АР-ARIA [36].

ЛОКАЛЬНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Локальный АР (ЛАР) – фенотип, характеризующийся Th2-типом воспалительного ответа в слизистой носа и локальной продукцией специфических IgE. ЛАР диагностируют в случае положительного ответа на назальный провокационный тест и/или при обнаружении специфических IgE в слизистой носа при отсутствии доказательств системной атопии [3].

ЛАР может выступать как начальный этап в течении АР или как стабильный фенотип, никогда не переходящий в «системную» IgE-сенсibilизацию. Такие биомаркеры, как обнаружение в слизистой носа интерлейкина-5 и тимического стромального лимфопоэтина, поддерживают соответствующие данные в пользу существования ЛАР [3].

По некоторым данным, ЛАР выявляется у половины взрослых с неаллергическим ринитом. Однако в исследовании Buntarickronpan среди детей ЛАР оказался нераспространенным заболеванием. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования в большей популяции [37].

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Элиминационные мероприятия

В немногих исследованиях изучена эффективность элиминации клещей домашней пыли при АР у детей. И в целом данные исследования не смогли продемонстрировать преимущества подобных



мероприятий, однако полученные результаты не могут быть представлены как окончательные из-за небольшого размера исследований и особенностей их дизайна [8].

Медикаментозное лечение

Оральные и назальные антигистаминные препараты

Оральные и назальные антигистаминные препараты (оАГ и нАГ) второго поколения эффективны при АР [8].

ОАГ второго поколения характеризуются высокой селективностью в отношении H1-рецепторов, слабым антихолинергическим действием, минимальным седативным потенциалом, быстрым началом действия и длительным периодом полураспада [38, 39].

ОАГ первого поколения не следует применять для лечения АР из-за нежелательных реакций [40].

В исследовании Segal и соавт. [41], оценивающим эффективность и безопасность оригинального препарата цетиризина у детей в возрасте 6–11 лет с сАР, было установлено, что цетиризин обладает достоверной эффективностью в отношении облегчения симптомов сАР у детей.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Ciprandi и соавт. [42] оценивали влияние цетиризина на цитокиновый профиль у подростков 12–16 лет с персистирующим, резистентным к терапии АР. В результате после двухнедельного периода лечения было отмечено, что в группе цетиризина заложенность носа достоверно снижалась в три раза ($p=0,007$), цетиризин достоверно уменьшал число эозинофилов и нейтрофилов и концентрацию интерлейкина-4 и интерлейкина-8 в слизистой носа.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 15 центрах США Skoner и соавт. [43] показали, что цетиризин приводит к значительному уменьшению тяжести симптомов и улучшению качества жизни у взрослых пациентов с кАР.

Lauriello и соавт. [44] в рандомизированном исследовании установили, что и проведение аллерген-иммунотерапии (АИТ), и длительное применение цетиризина эффективно уменьшают эозинофильную инфильтрацию и содержание молекул адгезии в назальном секрете у пациентов с тяжелым кАР, вызванным клещами домашней пыли,

причем цетиризин контролировал назальное воспаление эффективнее.

Назальные глюкокортикостероиды

Назальные глюкокортикостероиды (нГКС) направлены на воспалительный компонент АР. Большинство исследований с хорошим дизайном рекомендуют их к использованию у детей и подростков с 2 лет [8].

Также вероятно, что нГКС улучшают течение сопутствующей астмы, а также уменьшают симптомы конъюнктивита [8].

В целом переносимость этих препаратов хорошая. Более современные препараты для однократного применения являются предпочтительными по сравнению с бекламетазоном, поскольку не нарушают скорость роста (что, вероятно, связано с более низкой системной биодоступностью). В качестве побочных эффектов при применении нГКС описываются назальная перфорация и носовые кровотечения, но систематически собранных данных об этих нежелательных явлениях нет [8].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Монотерапия монтелукастом показала свою эффективность как при сАР, так и при кАР в двух небольших исследованиях с хорошим дизайном в педиатрической популяции, а также в двух мета-анализах исследований, проведенных преимущественно среди взрослых [8].

Назальные стабилизаторы мембран тучных клеток

Назальный кромогликат натрия является эффективным средством для лечения АР, однако необходимость использования препарата несколько раз в день снижает комплаентность [8].

Назальные деконгестанты

Топические деконгестанты назначаются при тяжелой назальной обструкции, но лишь только в течение нескольких дней, поскольку более длительное применение может привести к усилению отека слизистой носа [8].

Другие методы лечения

Назальные солевые растворы доступны по стоимости и, как было показано, эффективны при рините [8].





У пациентов с плохо контролируемой, средне-тяжелой и тяжелой астмой и АР продемонстрирована эффективность омализумаба (анти-IgE-терапия) как для астмы, так и для ринита [8].

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

По заключению экспертов, версия ARIA 2016 года приводит сравнительные рекомендации по применению той или иной фармацевтической группы лекарственных препаратов при сАР и кАР. ARIA 2016 года рассматривает 6 вопросов по лече-

нию АР (таблица 2) [10]. Данные рекомендации применимы непосредственно к пациентам со среднетяжелым и тяжелым АР и в меньшей степени – с легким АР, которые зачастую не обращаются за медицинской помощью и самостоятельно лечатся доступными лекарственными препаратами. Однако почти все исследования, анализируемые для получения ответов на вопросы в данном документе, включали исключительно взрослых пациентов [10].

НГКС более эффективны для контроля АР, чем антигистаминные препараты или монтелукаст. Все указанные группы препаратов более эффективны, чем назальный кромогликат натрия. Симптомы

Таблица 2. Рекомендации ARIA 2016 года [10]

| Вопрос: Что предпочтительнее для лечения АР? | Сезонный АР | Круглогодичный АР |
|--|--|---|
| Комбинация оАГ с нГКС или монотерапия нГКС? | Предлагается использовать любой из двух вариантов (нГКС или нГКС+оАГ) Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы | Предлагается выбирать нГКС Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы |
| Комбинация нАГ с нГКС или монотерапия нГКС? | Предлагается использовать любой из двух вариантов (нГКС или нГКС+нАГ) Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы | Предлагается использовать любой из двух вариантов (нГКС или нГКС+нАГ) Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы |
| Комбинация нАГ с нГКС или монотерапия нАГ? | Предлагается выбирать комбинацию нГКС+нАГ Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы | — |
| АЛП или оАГ? | Предлагается использовать любой из двух вариантов (АЛП или оАГ) Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы | Предлагается выбирать оАГ Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы |
| нАГ или нГКС? | Предлагается выбирать нГКС Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы | Предлагается выбирать нГКС Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы |
| нАГ или оАГ? | Предлагается использовать любой из двух вариантов (нАГ или оАГ) Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы | Предлагается использовать любой из двух вариантов (нАГ или оАГ) Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы |

Примечания: сАР – сезонный аллергический ринит, кАР – круглогодичный аллергический ринит, нГКС – назальные глюкокортикостероиды, оАГ – оральные H1-антигистаминные препараты, нАГ – назальные H1-антигистаминные препараты, АЛП – препараты-антагонисты лейкотриеновых рецепторов.



обструкции эффективно контролируются только нГКС. В педиатрической популяции сравнительных данных по эффективности антигистаминных препаратов и монтелукаста недостаточно, хотя некоторые исследования показывают большую эффективность антигистаминных препаратов при зуде носа. Антигистаминные препараты и монтелукаст могут обеспечить некоторое преимущество при дополнительном подключении к нГКС [8].

Эксперты ЕААСI предлагают использовать нГКС в качестве терапии первой линии при среднетяжелом и тяжелом АР, особенно когда преобладающей жалобой является назальная обструкция. Антигистаминные препараты могут оказаться более предпочтительными при легком АР с целью минимизации воздействия глюкокортикостероидов в педиатрической популяции [8].

КОМПЛАЕНТНОСТЬ

Приверженность к использованию назальных спреев может быть недостаточной из-за испытываемого дискомфорта, особенно у маленьких детей. Кроме того, важно правильно использовать назальные препараты, поэтому обучение пациентов является существенным моментом. Необходимо объяснять пациентам и родителям вопросы безопасности применения нГКС наряду с информацией о природе ринита, сопутствующих заболеваниях, осложнениях и преимуществах эффективной терапии [8].

АИТ

Большинство детей с аллергией страдают не только АР, но имеют коморбидные заболевания, а также полисенсibilизацию. Таким образом, пациенты нуждаются в индивидуально адаптированной схеме терапии, которая будет контролировать течение заболевания [11].

АИТ является единственным модифицирующим болезнь способом лечения, который приводит к устойчивому облегчению симптомов даже после прекращения терапии [45].

Однако АИТ назначается не так часто [11]. Кросс-секционное исследование, проведенное в 271 центре Испании и включавшее 1275 детей с АР, показало, что наиболее часто врачи назначали оАГ (76%), нГКС (49%) и их комбинацию (45%), в то время как АИТ проводилась лишь 21% пациентов [46].

Эффективность АИТ зависит от правильного отбора пациентов, типа аллергенов и препаратов для лечения [3]. В конечном итоге решение по инициации АИТ для каждого пациента должно приниматься на основании оценки имеющихся заболеваний и риска/пользы [47].

Показано, что молекулярная диагностика может быть основным диагностическим инструментом для повышения эффективности АИТ у детей с полисенсibilизацией за счет выбора наиболее причинно-значимого аллергена [3].

АИТ имеет долгосрочную эффективность, демонстрируя снижение иммунологической реактивности после прекращения лечения. Эффективность АИТ у детей может быть еще выше, чем у взрослых. Кроме того, была подчеркнута возможная эффективность АИТ и в отношении снижения распространенности респираторных инфекций у детей [3].

Продолжительность лечения определяется индивидуально и обычно составляет 3–5 лет, чтобы вызвать длительную ремиссию после прекращения лечения. Argoabarron и соавт. [48] обнаружили, что подкожная иммунотерапия (ПКИТ) в течение 3 лет приводила к значительному улучшению АР и астмы, вызванных клещами домашней пыли, у детей, в то время как 5-летний курс лечения усиливал клиническую эффективность при АР.

Новые способы иммунотерапии с использованием пептидов или рекомбинантных аллергенов становятся реальностью в практике аллерголога [3]. Например, подкожное применение депигментированных полимеризованных экстрактов позволило очень быстро и безопасно набирать дозу и достигать хорошего клинического ответа у детей [49].

Senti и соавт. [50] представили резюме трех клинических исследований с использованием эпикутанной АИТ, показав улучшение симптомов поллиноза и хороший профиль безопасности.

НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В то время как у большинства пациентов во время фармакологического лечения достигается контроль АР, 10–20% случаев все еще остаются неконтролируемыми и должны быть охарактеризованы как тяжелое хроническое заболевание верхних дыхательных путей (SCUAD – severe chronic upper airway disease) [51].

Hellings и соавт. [52] проанализировали неконтролируемый АР и ХРС, при которых выделили четыре основных фактора, способствующих отсутствию контроля: факторы, связанные с болезнью (SCUAD, эндогенные, экзогенные и генетические факторы), факторы, связанные с диагностикой (ошибочный диагноз, параллельно протекающие локальные или системные заболевания), факторы, связанные с пациентом (комплаентность), и факторы, связанные с лечением (неадекватное лечение и контроль).

В качестве факторов, связанных с болезнью, приводятся факторы окружающей среды (аллергенная нагрузка, воздействие сигаретного дыма, внутренние и наружные поллютанты), женские половые гормоны, особенности нейровоспалительных механизмов (в частности субстанция Р) и др. [52].

При неконтролируемом заболевании верхних дыхательных путей необходимо уточнить диагнозы АР или ХРС и выявить другие факторы и причины, которые могут приводить к отсутствию контроля над симптомами ринита [52].

ПРОФИЛАКТИКА

Много усилий прилагается для профилактики аллергических заболеваний. Иммунологическое вмешательство в очень раннем возрасте является мишенью для подавления предрасположенности иммунной системы к развитию Th2-ответов на безобидные антигены [3].

Holt и соавт. предложили сублингвальное введение аллергенов клещей домашней пыли, кошки и пыльцы тимopheевки детям из группы высокого риска в возрасте 12–30 месяцев. Однако проведение СЛИТ в течение 3 лет не предотвращало развитие астмы или сенсибилизации к аэроаллергенам [53].

В проспективном пилотном исследовании [54] изучали профилактический эффект СЛИТ в отношении сенсибилизации у моно- и олигосенсибилизированных, клинически бессимптомных детей в возрасте 2–5 лет. Профилактическая СЛИТ в течение 1–2 лет была безопасна, не усиливала сенсибилизацию и сопровождалась повышением уровней аллерген-специфических IgG и интерлейкина-10.

АИТ может обеспечивать вторичную профилактику в отношении развития сенсибилизации к

новым аллергенам у детей с АР и формирования астмы и бронхиальной гиперреактивности у детей с АР, сенсибилизированных к пыльце или клещам домашней пыли [3].

В качестве превентивных мер также изучают эффективность пробиотиков и бактериальных лизатов. Важно исключение активного и пассивного курения [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность, гетерогенность клинических симптомов, снижение качества жизни, хроническое течение, повышенный риск формирования астмы обуславливают необходимость особого внимания врачей к проблеме АР. Кроме того, АР остается не полностью изученным заболеванием. Несмотря на современные возможности диагностики и лечения, некоторые аспекты АР по-прежнему представляют трудности: коморбидные заболевания, фенотип ЛАР, мониторинг АР, неконтролируемое течение АР, первичная профилактика АР. Учитывая повышенный риск развития астмы при АР, необходим дальнейший поиск терапевтических стратегий, позволяющих предотвратить формирование астмы в будущем у таких пациентов. Поскольку чаще всего АР страдают дети, дальнейшие исследования в данной популяции особенно актуальны.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz et al. // Allergy. 2008. Vol. 63 (suppl 86). P. 8–160.*
2. *Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years / L. Grabenhenrich, T. Keil, A. Reich et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2015. Vol. 136. P. 932–940.*
3. *Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new / C. Mastrorilli, D. Posa, F. Cipriani et al. // Pediatr Allergy Immunol. 2016. Vol. 27. P. 795–803.*
4. *Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three / N. Ait-Khaled, N. Pearce, H.R. Anderson et al. // Allergy. 2009. Vol. 64. P. 123–148.*

5. Ng C.L., Wang D.Y. Latest developments in allergic rhinitis in *Allergy for clinicians and researchers* // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 1521–1530.
6. Prevalence and classification of rhinitis in pre-school children in Portugal: a nationwide study / M. Morais-Almeida, N. Santos, A.M. Pereira et al. // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1278–1288.
7. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil / H.J. Chong Neto, C.S. Rosario, B.A. Rosario et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 545–547.
8. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L.M. Borrego et al. // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1102–1116.
9. Rhinitis as a risk factor for depressive mood in pre-adolescents: a new approach to this relationship / P. Audino, S. la Grutta, F. Cibella et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25. P. 360–365.
10. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision / J.L. Broek, J. Bousquet, I. Agache et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017, Jun. Vol. 8. pii: S0091–6749(17)30919–3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
11. Hofmaier S. Allergic airway diseases in childhood: An update // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 25. P. 810–816.
12. Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men / J. Eriksson, L. Ekerljung, B.M. Sundblad et al. // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 347–354.
13. Vitamin D Level in Allergic Rhinitis: A Systemic Review and Meta-Analysis / Yoon Hee Kim, Min Jung Kim, In Suk Sol et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 137, № 2. Supplement, P. AB94.
14. Prenatal exposure to acid-suppressive drugs and the risk of allergic diseases in the offspring: a cohort study / B. Mulder, C.C. Schuiling-Veninga, H.J. Bos et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2014. Vol. 44. P. 261–269.
15. Prenatal maternal stress and atopic diseases in the child: a systematic review of observational human studies / N.A.W. Andersson, M.V. Hansen, A.D. Larsen et al. // *Allergy*. 2016. Vol. 71. P. 15–26.
16. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma / P. Bager, M. Melbye, K. Rostgaard et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. Vol. 111. P. 51–56.
17. Sun H.L., Lue K.H., Ku M.S. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood allergic rhinitis: a retrospective cohort study // *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013. Vol. 27. P. 192–196.
18. Do newly built homes affect rhinitis in children? The ISAAC phase III study in Korea / M.I. Hahm, Y. Chae, H.J. Kwon et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 479–487.
19. Early indoor aeroallergen exposure is not associated with development of sensitization or allergic rhinitis in high-risk children / A-MM. Schoos, B.L. Chawes, E. Jelding-Dannemand et al. // *Allergy*. 2016. Vol. 71. P. 684–691.
20. Antibiotics in the first week of life is a risk factor for allergic rhinitis at school age / B. Alm, E. Goksor, R. Pettersson et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25. P. 468–472.
21. Turner P.J., Kemp A.S. Allergic rhinitis in children // *J. Paediatr Child. Health*. 2012. Vol. 48. P. 302–310.
22. Comparison of outcome measures in allergic rhinitis in children, adolescents and adults / P. Devillier, P.-J. Bousquet, S. Grassin-Delyle et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. P. 375–381.
23. Stuck B.A., Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review // *J. Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. P. 1460–1470.
24. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study / C. Langdon, J.M. Guilemany, M. Valls et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. P. 867–870.
25. DNA methylation within melatonin receptor 1A (MTNR1A) mediates paternally transmitted genetic variant effect on asthma plus rhinitis / C. Sarnowski, C. Laprise, G. Malerba et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016. Vol. 138. P. 748–753.
26. 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.
27. Modrzynski M., Zawisza E. The influence of birch pollination on the adenoid size in children with intermittent allergic rhinitis // *Int. J. Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007. Vol. 71. P. 1017–1023.
28. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological

- guidelines for causation* / C. Georgalas, I. Vlastos, V. Picavet et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 828–833.
29. *Diagnostic tools in rhinology EAACI position paper* / G. Scadding, P. Hellings, I. Alobid et al. // *Clin. Transl. Allergy*. 2011. Vol. 11. P. 2.
30. *EAACI molecular allergology user's guide* / P.M. Matricardi, J. Kleine-Tebbe, H.J. Hoffmann et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. (Suppl 23). P. 1–250.
31. *The use of the MeDALL-chip to assess IgE sensitization: a new diagnostic tool for allergic disease?* / I. Skrindo, C. Lupinek, R. Valenta et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26. P. 239–246.
32. *Analysis of nasal cytology in children and adolescents with rhinitis* / N.A. Lozano, R.J. Saranz, A. Lozano et al. // *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba*. 2017. Vol. 74, № 2. P. 126–133.
33. *Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids) – a prospective multicenter study* / D.V. Linhares, J.A. da Fonseca, L.M. Borrego et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25. P. 173–179.
34. *RHINASTHMA-Adolescents: a new quality of life tool for patients with respiratory allergy* / S. la Grutta, M. Landi, F. Braido et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25. P. 450–455.
35. *Pilot study on the short-term prediction of symptoms in children with hay fever monitored with e-Health technology* / C. Costa, P. Menesatti, M.A. Brighetti et al. // *Europ. Annals. Allergy Clin. Immunol*. 2014. Vol. 466. P. 216–225.
36. *MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation* / J. Bousquet, H.J. Schunemann, J. Fonseca et al. // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 1372–1392.
37. *The proportion of local allergic rhinitis to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children* / P. Buntarickpornpan, J. Veskitkul, P. Pacharn et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27. P. 574–579.
38. *Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic* // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2011. Vol. 3. P. 148–156.
39. *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter* / D.V. Wallace, M.S. Dykewicz, D.I. Bernstein et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008. Vol. 122. S. 1–84.
40. *Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper* / M.K. Church, M. Maurer, F.E. Simons et al. // *Allergy*. 2010. Vol. 65. P. 459–466.
41. *Segal A. et al. Once-Daily Cetirizine Is Safe and Effective for Children with Allergic Rhinitis with and without Intermittent Asthma* // *Pediatric Asthma, Allergy and immunology*. 2003. Vol. 16, № 4. P. 265–274.
42. *Ciprandi G. et al. Cetirizine reduces cytokines and inflammatory cells in children with perennial allergic rhinitis* // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol*. 2004, Jun. Vol. 36, № 6. P. 237–240.
43. *Skoner D.P. et al. Effect of cetirizine on symptom severity and quality of life in perennial allergic rhinitis* // *Allergy Asthma Proc*. 2014. Vol. 35, № 4. P. 338–345.
44. *Lauriello M. et al. A two-year course of specific immunotherapy or of continuous antihistamine treatment reverse eosinophilic inflammation in severe persistent allergic rhinitis* // *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005. Vol. 25, № 5. P. 284–291.
45. *Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology* / M.A. Calderon, T. Casale, L. Cox et al. // *American Academy of Allergy Asthma and Immunology / PRACTALL consensus report* // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 825–828.
46. *Analysis of comorbidities and therapeutic approach for allergic rhinitis in a pediatric population in Spain* / M. Dolores Ibanez, A. Luis Valero, J. Montoro et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. Vol. 24. P. 678–684.
47. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper* / C. Pitsios, P. Demoly, M.B. Biló et al. // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 897–909.
48. *Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy* / E. Arroabarren, A.I. Tabar, S. Echechipia et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26. P. 34–41.
49. *Pfaar O., Sager A., Robinson D.S. Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients* // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26. P. 280–286.
50. *Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three*



- clinical trials* / G. Senti, S. von Moos, F. Tay et al. // *Allergy*. 2015. Vol. 70. P. 707–710.
51. *Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD)* / J. Bousquet, C. Bachert, G.W. Canonica et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. P. 428–433.
52. *Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today?* / P.W. Hellings, W.J. Fokkens, C. Akdis et al. // *Allergy*. 2013. Vol. 68. P. 1–7.
53. *Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study* / P.G. Holt, D.P. Sly, H.A. Sampson et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 132, № 4. P. 991–993.
54. *Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects* / Z. Szepfalusi, C. Bannert, L. Ronceray et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. Vol. 258. P. 788–795. ■

АНАЛИЗ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ О ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.В. Кудрявцева

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В настоящей статье проанализирована осведомленность врачей (аллергологов, педиатров) о терапии тяжелых форм атопического дерматита (АтД). Известно, что больных с тяжелым течением атопического дерматита наблюдают дерматологи и аллергологи. Педиатры часто продолжают назначенное лечение на участке и ведут больных с АтД в отделениях общепедиатрического профиля. Для оценки осведомленности врачей нами было проанализировано 194 анкеты. Отмечено, что 73% врачей стационара испытывают трудности при лечении больных с АтД против 57% врачей участкового звена. Примерно 70% аллергологов указывают клинико-морфологическую форму АтД против 39% педиатров стационара и 10% участковых врачей. 62% педиатров поликлиник не отмечают в диагнозе тяжесть течения заболевания. Практически все врачи используют при диетотерапии смеси на основе полного гидролиза молочного белка, 40% педиатров готовы назначать эти лечебные смеси при любом варианте течения АтД, 30% считают, что АтД всегда сочетается с пищевой аллергией. Отмечено, что многие специалисты, педиатры и аллергологи, назначают наружную терапию глюкокортикостероидными препаратами, все врачи осведомлены о необходимости оценки эффективности диетотерапии через 2–4 недели, большинство специалистов готовы продолжать ее использовать более длительно при отсутствии эффекта от ее проведения. Некоторые врачи недостаточно хорошо ориентируются в системной терапии АтД: допустимой дозе глюкокортикостероидных препаратов и месте циклоsporина А в классификации лечебных средств. Таким образом, можно сделать вывод о том, что создание методических рекомендаций по лечению тяжелых форм АтД у детей и подростков позволит врачам лучше ориентироваться в возможных вариантах терапии АтД, пролонгировать достигнутую ремиссию заболевания, повышая качество жизни детей и их семей.

Ключевые слова: опрос, врачи, атопический дерматит, тяжелое течение, лечение.

The analysis of the medical profession's awareness of diagnosis and management of children and youngsters with severe atopic dermatitis

A. V. Kudryavtseva

The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

This article analyzes the medical profession's (allergologists, pediatricians) awareness of severe atopic dermatitis treatment. Dermatologists and allergologists are known to observe patients with severe atopic dermatitis. Pediatricians often take over the already prescribed course and observe patients with AD in general pediatric local departments. We have analyzed 193 forms to assess the medical profession's awareness. It has been established that 73% of hospital-based doctors undergo difficulties in treating AD patients as compared to 57% of neigh-





borhood doctors. About 70% of allergologists indicate AD clinical and morphological form in contrast with 40% of hospital-based doctors and 10% of neighborhood doctors. 62% of neighborhood pediatricians don't fix disease severity in the patient's diagnosis. In dietary therapy practically all doctors apply extensively hydrolyzed milk protein-based formulas. 40% of pediatricians eagerly assign such formulas to children with any AD severity. And 30% believe that AD and food allergy are highly associated. It has been established that many specialists, pediatricians and allergologists prescribe external glucocorticosteroid therapy; all doctors are aware of the necessary assessment of dietary therapy effectiveness in 2-4-week time and the majority are ready to follow the prescribed therapy for a longer period of time even at the lack of its efficacy. Some doctors are not well-informed about AD systemic therapy: the permissible dose of glucocorticosteroid drugs and the position of cyclosporine A in treatment classification. We have therefore come to the conclusion that working out methodological recommendations on severe AD treatment in children and youngsters will keep doctors informed about possible AD therapies and assist them in maintaining disease remission and enhancing the quality of life for children and their families.

Keywords: interview, physicians, atopic dermatitis, severe, treatment.

Атопический дерматит (АтД) – хроническое воспалительное заболевание кожи. Начинаясь в раннем детском возрасте, заболевание нередко прогрессирует, значительно нарушая качество жизни больного. Чаще всего дебют atopического дерматита приходится на период от 2 до 6 месяцев жизни ребенка. Заболевание имеет непрерывно-рецидивирующее течение, около 1/3 заболевших страдают им длительное время. В последнее время отмечается тенденция к увеличению длительности болезни, отсутствие ремиссий заболевания с развитием на фоне обострения АтД другой аллергической патологии – бронхиальной астмы и сезонного аллергического ринита. Болезнь существенно влияет на качество жизни больного ребенка и всей его семьи [1].

В последнее время во всем мире отмечено увеличение частоты АтД, особенно его непрерывно-рецидивирующих форм, приводящих к инвалидизации больных [2]. В Российской Федерации ежегодно более чем у 7 тысяч детей причиной инвалидности становятся болезни кожи и подкожной клетчатки, при этом доля АтД среди них составляет более 80% [3].

Тяжесть течения АтД принято оценивать по следующим критериям: длительность обострений и ремиссии болезни, распространенность кожного процесса (таблица 1) [4].

Дополнительно во время осмотра больного определяют тяжесть обострения АтД, используя величину индекса СКОРАД, максимальное значение которого достигает значения 103 [5]. Обострение заболевания как тяжелое расценива-

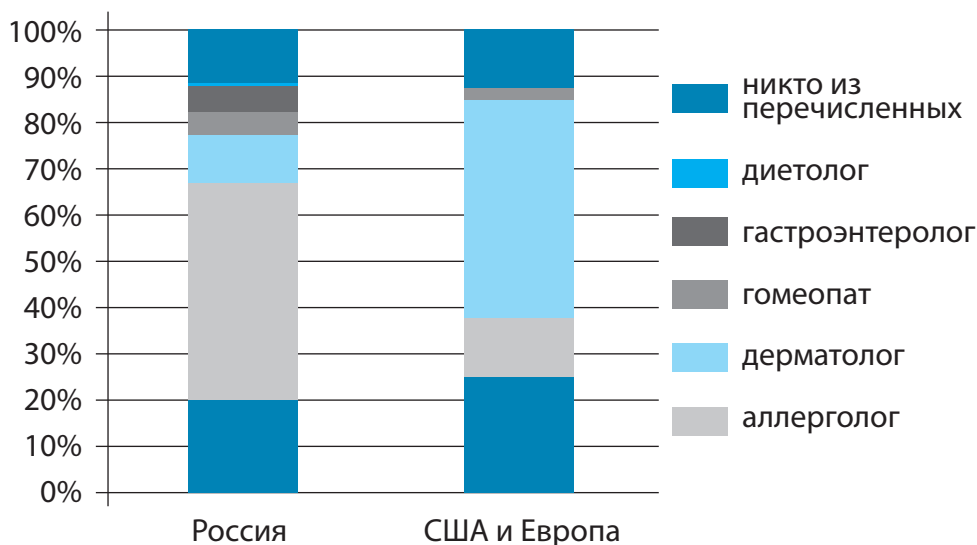
Таблица 1. Критерии тяжести течения atopического дерматита

| Признак | Течение atopического дерматита | | |
|---|--|--|---|
| | Легкое | Среднетяжелое | Тяжелое |
| Длительность обострения | 1–2 раза в год продолжительностью 2–3 недели | 3–4 раза в год продолжительностью 1–2 месяца | Более 4 раз в год продолжительностью более 2 месяцев |
| Длительность ремиссии | 6–8 месяцев | 2–3 месяца | По 1–1,5 месяца или отсутствует |
| Распространенность патологического кожного процесса | Единичные ограниченные очаги | Множественные очаги | Множественные очаги, сливающиеся в сплошные обширные поражения (более 15%) с переходом в эритродермию |





Рисунок 1. Специалисты, которые наблюдают детей с атопическим дерматитом в России и в других странах



ется в случае получения значений индекса от 40 до 103.

В последнее время опубликовано достаточное число документов – протоколов лечения атопического дерматита [5–7]. Однако, несмотря на это, остаются неразрешенными некоторые вопросы. Касаются они в основном особенностей тактики лечения больных с тяжелыми формами заболевания: назначение наружного лечения препаратами, содержащими глюкокортикостероиды, с средней и высокой степенью биологической активности, топических ингибиторов кальциневрина или проведение таким больным системной гормональной или иммуносупрессивной терапии циклоспорином А. Ведущие специалисты делают правильный выбор, однако их должны поддерживать участковые врачи, врачи-педиатры стационаров, куда нередко госпитализируют детей в период обострения заболевания. Наличие преемственных связей, согласованных действий ведущих специалистов позволяют добиваться высоких результатов во время лечения больных с АтД, пролонгировать ремиссию заболевания.

Среди основных специалистов, принимающих участие в лечении детей и подростков с АтД, выделяют педиатров, аллергологов и дерматологов. Обычно вначале болезни больного наблю-

дают педиатры, которые после диагностики заболевания направляют его к специалистам – аллергологам и дерматологам. По нашим данным, в России, в отличие от других стран, более чем в 40% случаев детей с АтД наблюдают аллергологи против 10% в США и Европе, где больных ведут дерматологи – 48% против 10% в нашей стране (рисунок 1) [8]. Эта

особенность иногда отражается на основных задачах, которые ставят перед собой врачи. В настоящее время между специалистами, аллергологами и дерматологами, достигнуты соглашения, которые касаются целесообразности использования при АтД наружной противовоспалительной терапии. Однако существуют определенные разногласия по срокам назначения наружного лечения. Так, известно, например, что аллергологи, оценивая среди основных причин развития заболевания формирование у больного поливалентной сенсibilизации, в первые месяцы болезни ребенка ищут причины, вызывающие обострение кожного процесса, оттягивая начало местного лечения иногда на неопределенный срок. В то же время дерматологи, оценивая в первую очередь характер поражения кожных покровов, сразу назначают необходимое для определенной клинической формы болезни наружное лечение. Такие несогласованные действия отражаются и на выбранной терапевтической тактике педиатра, который в основном следует рекомендациям специалистов.

Известно, что в США, например, педиатр ведет все случаи легкого и среднетяжелого течения АтД, обращаясь за помощью к специалистам лишь в случаях тяжелого течения заболевания

Сведения об авторе:

Кудрявцева Ася Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 101000, Москва, Б. Пироговская ул., д.19, стр. 1, e-mail: kudassia@gmail.com.



при неэффективности назначенного лечения [9].

В России также большое число пациентов с АтД как в амбулаторной практике, так и в стационарах наблюдает педиатр. Врачи назначают наружную терапию, элиминационные диеты, ведут тяжелых больных в стационарах, выполняют назначения специалистов после их выписки из профильных отделений больницы. От того, как участковый педиатр будет проводить дальнейшее лечение, зависит, насколько долго будет продолжаться достигнутая ремиссия заболевания. Возможность использования врачами общей практики протоколов лечения, методических рекомендаций по ведению больных с тяжелым течением АтД позволило бы значительно облегчить их работу в режиме ограниченного времени приема.

Целью настоящей работы было оценить осведомленность врачей различных специальностей о лечении больных с тяжелым течением АтД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие педиатры и аллергологи Москвы и Подмосквья в 2017 г. Было проанализировано 194 заполненных анкет с вопросами о диагностике и лечении тяжелых форм АтД. 13 анкет было исключено из исследования в связи с тем, что врачи указали на то, что

они не принимают участие в ведении пациентов с АтД. Среди опрошенных врачи распределились следующим образом: 110 участковых педиатров поликлиник; 41 педиатр, работающий в стационарах и 30 аллергологов профильных отделений больниц. Из них 52,7% специалистов имели высшую и первую квалификации, 33,3% были кандидатами и 2,7% – докторами медицинских наук. Не имели квалификационных категорий 14% врачей.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Часто сталкивались с АтД более 70% врачей. Максимальный процент врачей (42,7%), редко испытывающих затруднения при назначении лечения детям с АтД, был среди участковых педиатров, тогда как в стационарах их доля составила всего 27%. Вероятно, педиатры, практикующие в поликлинике, несколько реже сталкиваются с тяжелыми формами заболевания в отличие от врачей стационаров.

При назначении терапии больным с тяжелым течением АтД врачи стационаров опирались в основном на теоретические и практические знания из отечественных и зарубежных источников, не надеясь на интуицию. В то же время 27,2% участковых педиатров при выборе тактики лечения все же полагались на интуицию.

Анализ опроса врачей показал, что при диагностике АтД некоторые педиатры, работающие в

Таблица 2. Результаты опроса педиатров и аллергологов

| Контингент врачей | Варианты течения АтД при постановке диагноза | | | Индекс SCORAD отражает: | | | |
|--------------------------------|--|--|-----------------|-------------------------|------------------------|----------------|----------|
| | Указывают тяжесть течения АтД | Указывают клиничко-морфологическую форму АтД | Не выделяют АтД | Тяжесть течения АтД | Тяжесть обострения АтД | И то, и другое | Не знают |
| Педиатры поликлиники (n=110) | 61,8% | 10% | 58,2% | 60,9% | 38,1% | 0 | 17,2% |
| Педиатры стационаров (n=41) | 100% | 39% | 0 | 60,9% | 39% | 14,6% | 0 |
| Аллергологи стационаров (n=30) | 100% | 73,3% | 0 | 60% | 40% | 0 | 0 |



стационарах, определяли клинико-морфологическую форму заболевания. Чаще других указывают на клиническую форму АтД аллергологи (таблица 2).

62% педиатров поликлиник не отмечали в диагнозе тяжести течения заболевания и 17% из них не знали, что отражает индекс СКОРАД. Примерно 60% педиатров и аллергологов считали, что величина индекса СКОРАД соответствует тяжести течения АтД и равное распределение (около 40%) было при выборе соответствия индекса СКОРАД выраженности обострения болезни.

Лечебные смеси на основе полного гидролиза белков коровьего молока предпочитали использовать при тяжелом течении АтД большинство врачей, как аллергологов, так и педиатров. При этом более 40% педиатров готовы были назначать данные лечебные смеси всем больным с АтД вне зависимости от тяжести течения болезни (рисунок 2). Более 30% участковых педиатров считали, что АтД всегда сочетается с пищевой аллергией.

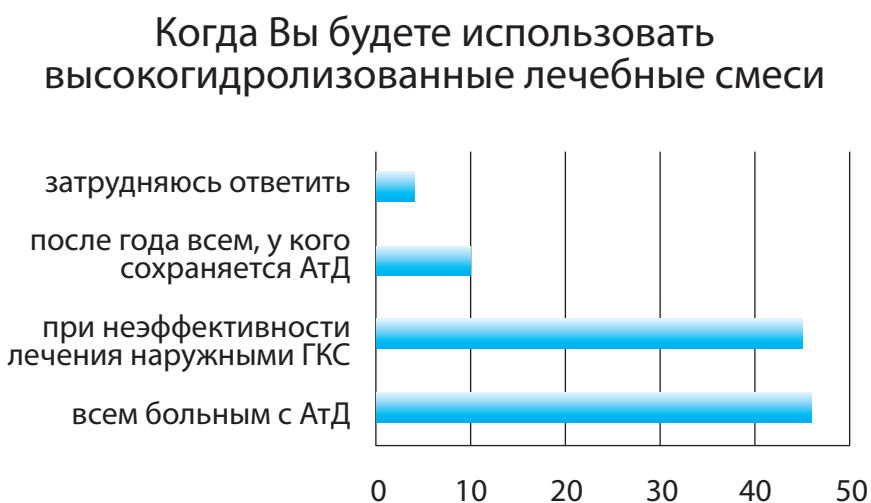
Адаптированные молочные смеси при тяжелом течении АтД врачи не используют, что говорит об их осведомленности о необходимости перевода детей с тяжелым течением заболевания в случаях неэффективности наружной терапии и подтвержденной аллергии к белкам коровьего молока на вскармливание лечебными смесями.

При проведении системной фармакотерапии антигистаминные препараты (АГП) первого поколения в основном назначали только узкие специалисты, обладающие широким практическим опытом лечения больных с АтД. Редкое использование этой группы препаратов врачами поликлиник и стационаров, возможно, объясняется решением врачей о целесообразности применения препаратов, не обладающих седативным эффектом. В то же время некоторые участковые педиатры рекомендовали АГП первого поколения и в период ремиссии АтД.

Около 80% врачей стационаров и 40% участковых врачей сразу назначают лечение глюкокор-

тикостероидными наружными средствами. Многие специалисты осведомлены о возможности использования при тяжелом течении АтД наружных ингибиторов кальциневрина. В то же время некоторые из них, чаще всего врачи, работающие на участке, не готовы были использовать наружную терапию в дебюте заболевания, отдавая предпочтение назначению элиминационных диет. К сожалению, многие из них продолжали ограничивать в еде пациентов, не назначая наружного лечения, и через месяц проведения

Рисунок 2. *Использование участковыми педиатрами лечебных смесей при АтД*



диетотерапии при отсутствии эффекта от проводимых мероприятий.

Важные данные были получены при опросе врачей о предпочтительном пути введения системных ГКС, эффективной дозе преднизолона и длительности терапии.

Так, в отличие от участковых врачей и аллергологов, педиатры стационаров предпочтение отдавали пероральному назначению ГКС при тяжелых обострениях АтД, в то время как данный вариант лечения не поддерживается в настоящее время ведущими специалистами во всем мире [6].

Участковые педиатры, назначая ГКС в основном внутримышечно, плохо ориентировались в величине эффективной дозы преднизолона, либо не зная об этом (28,1%), либо принимая решение использовать 5 мг/кг/сут препарата (41,8%). Все педиатры имели медицинский стаж



более 10 лет, и в 60% случаев – высшую квалификационную категорию. 20% врачей стационаров также готовы назначать ГКС в дозе, превышающей 3 мг/кг/сут.

На вопрос о том, к какой группе препаратов нужно отнести циклоспорин А (ЦсА), около 30% педиатров поликлиник ответили, что этот препарат является антибактериальным лечебным средством. Среди этой группы врачей половина имела высшую квалификационную категорию, 66,3% из них имели стаж более 10 лет, а 32,7% часто лечили больных с АтД. 10% аллергологов также включили ЦсА в группу антибиотиков.

Вопрос о назначении антибактериальной терапии при тяжелом течении АтД и необходимости эрадикации *Staphylococcus aureus* из кишечника был задан в связи с тем, что в последнее время большое внимание уделяется колонизации им пораженной кожи и кишечника больных с этим заболеванием. До сих пор не утихают споры о необходимости подавления роста *Staphylococcus aureus* для последующей успешной терапии этого заболевания.

Так, системную антибактериальную терапию при тяжелом течении АтД готовы назначать 18,1% педиатров поликлиник и 17% врачей стационаров, с целью эрадикации *Staphylococcus aureus* из кишечника – более 30% участковых педиатров и 20% аллергологов. Более половины врачей для этих целей рекомендовали больным лечение бактериофагами.

Таким образом, анализируя полученные результаты опроса, можно сказать о том, что многие врачи достаточно информированы о лечении больных с тяжелым течением АтД, однако некоторые из них все равно указывали на трудности при лечении этого контингента больных. В ряде случаев врачи не готовы были правильно использовать рекомендованные ведущими экспертами определенные варианты лечения тяжелых форм заболевания, что могло бы стать причиной возможных ошибок при лечении АтД. Возможно, публикация ведущими специалистами методических рекомендаций по ведению таких больных, создание обучающих семинаров и чтение лекций позволили бы практикующим врачам правильно назначать эффективное лечение, предупреждая возникновение нежелательных побочных эффектов от используемых при

терапии препаратов. Важно обратить внимание на то, что многие врачи, принимавшие участие в опросе, обращали внимание на сложность получения информации о принципах терапии тяжелых форм АтД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Решетило О.В., Стоева Т.В., Весилык Н.Л. Влияние атопического дерматита на качество жизни детей и родителей // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. Т. 9, № 40. Ч. 4. С. 65–67.
2. Янгутова М.М., Балханов Б.С., Радиева Т.В. Совершенствование аллергологической помощи детям как важный фактор снижения инвалидизации детского населения // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. 2008. Т. 2, № 66. С.172–175.
3. Николаева Т.В. Медико-социальные аспекты инвалидности детей с патологией кожи и подкожной клетчатки: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006. 24с.
4. Балаболкин И.И., Гребенюк Н.В. Атопический дерматит у детей. М.: Медицина, 1999. 240с.
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с атопическим дерматитом. Союз педиатров России, РААКИ, 2015. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf
6. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies /L.F.Eichenfield, W.L.Tom, T.G. Berger et al. // *J. Am.Acad.Dermatol.* 2014, Jul. Vol. 71, № 1. P. 116–132.
7. Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis / E.Galli, I.Neri, G. Ricci et al. // *Ital.J.Pediatr.* 2016.Vol. 42. 26p.
8. Atopic dermatitis in children from Russian and English-speaking families in Russia and other countries / A.Kudryavtseva, J.Boguslavskaya, R.Mingaliev et al. // *Allergy*, 2017.Vol. 72, № 103.P.246.
9. Translating Atopic Dermatitis Management Guidelines Into Practice for Primary Care Providers/ L.F.Eichenfield, M.Boguniewicz, E.L. Simpson et al.// *Pediatrics*. 2015, Sep. Vol. 136, № 3. P. 554–565. doi: 10.1542/peds.2014-3678. ■



ПРИНЦИПЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ В САНАТОРИЯХ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Е.Г. Семеняк, А.В. Курганова, О.Ф. Гаврилова

ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, Республика Крым, Россия

Целью исследования явилось научное обоснование принципов восстановительного лечения детей группы риска по туберкулезу на курортном этапе в санаториях нетуберкулезного профиля.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 120 детей в возрасте от 9 до 15 лет, прибывших на санаторно-курортное лечение с рецидивирующим бронхитом и положительной реакцией Манту разной степени выраженности. В динамике проводились клинико-лабораторные исследования, включающие развёрнутый анализ крови с определением соотношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам, которое позволяло судить о состоянии неспецифической резистентности организма, расчетные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса иммунологической реактивности (ИИР). Изучалось состояние клеточного звена иммунитета (содержание Т- и В-лимфоцитов), окислительно-антиоксидантного гомеостаза.

Результаты. У детей с более выраженной реакцией на туберкулин по сравнению с детьми с менее выраженной реакцией содержание Т-лимфоцитов было достоверно ниже (соответственно $46,81 \pm 0,49\%$ и $48,16 \pm 0,36$, $p < 0,05$); уровень В-лимфоцитов достоверно выше (соответственно $21,2 \pm 0,6\%$ и $18,0 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$). Наблюдалась активация свободнорадикального окисления липидов, о чем свидетельствовало повышение уровня продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-активных продуктов). Усиление процессов перекисного окисления липидов происходило на фоне снижения функции антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, пероксидазной активности крови.

Выводы. По данным клинико-функциональных методов выявлены различия показателей показателей функциональных систем организма у детей с разной степенью выраженности реакции на туберкулин, свидетельствующие о снижении неспецифической резистентности, иммунной защиты, функциональных резервов. Проведенное санаторно-курортное лечение у детей группы риска по туберкулезу позволило получить благоприятный результат у 62,5% детей при 24-дневной длительности пребывания в условиях детского общесоматического санатория, что снижает риск заболевания туберкулезом.

Ключевые слова: дети, группа риска по туберкулезу, санаторно-курортное лечение

The development of the principles of rehabilitation of sanatorium-resort treatment of children at risk for tuberculosis

E.G. Semenyak, A.V. Kurganova, O.F. Gavrilova

GBUZRK "Institute of children's balneology, physiotherapy and medical rehabilitation", Evpatoria, Republic of Crimea, Russia

Goal. Scientific substantiation of the principles of restorative treatment of children at risk for tuberculosis on the resort stage in sanatoria of non-tubercular profile. Materials and methods: In dynamics was conducted clinical and laboratory studies, including complete blood count with determination of the ratio of lymphocytes to the segmented neutrophils - which was allowed to judge the state of nonspecific resistance of the organism, the calculated indicators leukocyte index of intoxication (LI), index of immunological reactivity (MIT). The state of cellular link of immunity (the content of T and b lymphocytes), study of oxidative-antioxidant homeostasis

Results: the study included 120 children, arrived for treatment in the sanatorium Evpatoria with recurrent bronchitis and a positive Mantoux test different degrees of severity, ranging in age from 9 to 15 years. The content of T – lymphocytes in children with more severe reaction to tuberculin were found to have significantly lower than in children with a reaction to the tuberculin less pronounced (respectively of 48.16 ± 0.36 and $46.81 \pm 0.49\%$, $p < 0.05$). The level of b – lymphocytes significantly greater (respectively $21.2 \pm 0.6\%$ $18.0 \pm 0.9\%$, $p < 0.05$). Observed activation of free radical oxidation of lipids, as evidenced by the increase in the level severity, ranging in age from 9 to 15 years. The content of T – lymphocytes in children with more severe reaction to tuberculin were found to have significantly lower than in children with a reaction to the tuberculin less pro-



nounced (respectively of 48.16 ± 0.36 and $46,81 \pm 0,49\%$, $p < 0.05$). The level of b – lymphocytes significantly greater (respectively $21,2 \pm 0,6\%$ $18,0 \pm 0,9\%$, $p < 0.05$). Observed activation of free radical oxidation of lipids, as evidenced by the increase in the level of thiobarbituric acid – TBA – active products. The strengthening of peroxidation processes occurred on the background of reducing the function of thiobarbituric acid – TBA – active products. The strengthening of peroxidation processes occurred on the background of reducing the function of of antioxidant systems antioxidant enzymes – superoxide dismutase (SOD), catalase, peroxidase activity of blood.

Conclusions. According to clinical and functional methods revealed differences of indicators of main functional systems of the organism in children with different severity of reactions to tuberculin showing reduced non-specific resistance mechanisms, immune defense, functional reserves. Conducted sanatorium-resort treatment of children at risk for tuberculosis allowed us to obtain favorable efficiency result in 62.5% of children during the 24-day duration of stay in the child somatic sanatorium, which reduces the risk of TB.

Keywords: children, risk group on tuberculosis, resort medical treatments.

Проблема профилактики туберкулеза у детей – одна из наиболее важных медико-социальных задач системы здравоохранения и современной педиатрии. В условиях современной эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей приоритеты практической деятельности педиатров и фтизиатров направлены на выявление детей группы риска по туберкулезу и лечение раннего периода первичной туберкулезной инфекции. Группа риска инфицированности и заболеваемости – дети и подростки, имеющие один или несколько негативных факторов (эпидемиологический, социальный, медико-биологический), характеризующих состояние защитно-адаптационных функций организма ребенка [1]. Поэтому меры профилактики туберкулеза должны иметь системный подход и быть направлены не только на снижение влияния специфических факторов, но и на повышение резистентности организма, активацию защитной функции иммунной системы. В системе мер профилактики и медицинской реабилитации важным звеном является санаторно-курортный этап. В связи с этим возрастает интерес к лечению и профилактике болезней, входящих в перечень групп повышенного риска заболевания туберкулезом. Это хронические болезни верхних дыхательных путей, неспецифические заболевания легких, прежде всего хронический и рецидивирующий бронхит с положительной реакцией на туберкулин, приводящие к снижению местного и общего иммунитета [2].

Цель работы - научное обоснование принципов восстановительного лечения детей группы риска по туберкулезу на курортном этапе в санаториях нетуберкулезного профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили с использованием клинико-лабораторных методик (оценка соматического статуса, лабораторные, иммунно-биохимические и функциональные исследования вегетативной нервной системы), которые позволяли выявить в ряде случаев преморбидные состояния изучаемых систем, а также уточнить информацию об изменениях психического, вегетативного и соматического статуса обследованных детей.

Кроме общего клинического обследования педиатром, больные осматривались узкими специалистами (ЛОР-врачом, неврологом, ортопедом и психологом). В динамике проводились клинико-лабораторные исследования: развернутый анализ крови с определением соотношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам, позволяющего судить о состоянии неспецифической резистентности организма. Проводилась оценка количества лимфоцитов, позволяющая выделить адаптивные реакции тренировки, активации, переактивации или стресса по Л.Х. Гаркави и соавт. Определялись расчетные показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса иммунологической реактивности (ИИР). У части детей проведен иммунологический анализ крови с определением IgA, M, G и показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты [3–5]. Для определения вегетативной реактивности проводили кардиоинтервалографию в состоянии покоя и при дозированной физической нагрузке (по Р.М. Баевскому). Рассчитывали отношение индекса напряжения, определяемого до нагрузки, к индексу напряжения после нагрузки. В зависи-



мости от его величины определяли тип вегетативной реактивности: гипер-, гипо- и нормотонический. Математическая обработка данных кардиоинтервалограммы осуществлялась в реальном масштабе времени с использованием программно-аппаратных комплексов «Кардиолаб».

Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирографию, которую проводили на аппаратно-программном комплексе "Spirolab" Анализ полученных данных проводился с помощью методов описательной статистики (Descriptive Statistics) пакета STATISTIKA for WINDOWS 6.0 (фирма StatSoft, США).

Больные с рецидивирующим бронхитом получали комплекс лечения, включающий: санаторно-курортный режим, диету №15, групповую ЛФК (в группе заболеваний органов дыхания), ручной массаж мышц грудной клетки (10 процедур), ингаляционную терапию в виде ультразвуковых ингаляций с маслом алоэ и витамином С, гальваногрязелечение на межлопаточную область (0,05–0,06 мА/см², 15–20 минут, ежедневно, 10 процедур). Часть детей получала ароматерапию или галотерапию. Климатолечение с проведением воздушных и солнечных ванн, морских купаний по I–II режиму проводилось детям в соответствии с климатопогодными условиями и показателями эквивалентно-эффективных температур (при ЭЭТ не ниже 19–18° С).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 120 детей, прибывших на лечение в санатории г. Евпатория с заболеваниями бронхолегочной патологии в виде рецидивирующего бронхита в возрасте от 9 до 15 лет, из них 52 мальчика и 68 девочек.

Критерием отбора служили показатели реакции Манту за последние 3 года: ее размер, выраженность, наличие инфильтрата до 10 мм и более

10 мм или увеличивающийся размер с каждым годом, указанным в справке (форма №063). Данная категория относится к группе повышенного риска заболевания туберкулезом. В наблюдаемой группе у 42,9% детей (I группа) установлена реакция Манту с диаметром инфильтрата до 10 мм; у 57,1% детей (II группа) – с диаметром более 10 мм.

При поступлении 52% детей предъявляли жалобы на снижение аппетита, повышенную утомляемость, повышенную раздражительность, реже головные боли, боли в области сердца. Среднее количество жалоб на одного ребенка составляло $2,9 \pm 0,2$.

По данным общего клинического анализа крови показатели гемоглобина и белой крови находились в пределах нормальных величин. Величина индекса иммунологической реактивности (ИИР) отражала неудовлетворительный уровень иммунологической резистентности ($9,65 \pm 2,24$ усл. ед.); показатель ЛИИ – удовлетворительную величину лейкоцитарного индекса интоксикации ($0,54 \pm 0,07$ усл. ед.). По содержанию лимфоцитов в среднем по группе наблюдалась реакция спокойной активации при нулевом уровне реактивности. Показатель соотношения лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам (л:с/я н) отражал удовлетворительный уровень неспецифической резистентности и составлял $0,74 \pm 0,05$ усл. ед. По данным клеточного звена иммунитета, у детей с более выраженной реакцией на туберкулин выявлено сниженное содержание Т-лимфоцитов, достоверно ниже, чем у детей с менее выраженной реакцией на туберкулин (соответственно $48,16 \pm 0,36$ и $46,81 \pm 0,49\%$, $p < 0,05$).

У детей с более выраженной реакцией на туберкулин выявлен достоверно больший уровень В-лимфоцитов (соответственно $21,2 \pm 0,6\%$ и $18,0 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$), имеющих основной функци-

Сведения об авторах:

Семеняк Е.Г. – научный сотрудник отделения функциональной диагностики, клинической физиологии и лабораторных исследований ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6, e-mail: critea46@mail.ru.

Курганова Александра Васильевна – к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики, клинической физиологии и лабораторных исследований ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6, e-mail: kurganoval@mail.ru.

Гаврилова О.Ф. – научный сотрудник отделения функциональной диагностики, клинической физиологии и лабораторных исследований ГБУЗРК «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6, e-mail: olga1711.61@mail.ru.



ей продукцию антител. По среднему содержанию иммуноглобулинов А, М и G отмечен больший их уровень у детей с более активной реакцией на туберкулин. При этом различия по содержанию IgM у детей с разной выраженностью реакции на туберкулин (с папулой до 10 мм и более 10 мм) оказались достоверными: соответственно $1,54 \pm 0,14$ и $1,90 \pm 0,08$ г/л, ($p < 0,05$). По результатам изучения окислительно-антиоксидантного гомеостаза, у детей группы риска по туберкулезу (с заболеваниями органов дыхания) наблюдается активация свободнорадикального окисления липидов, о чем свидетельствовало повышение уровня продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-активных продуктов) с максимальным их содержанием у детей с рецидивирующим бронхитом. Усиление процессов пероксидации происходило на фоне снижения функции антиоксидантных систем, антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмينا, каталазы, пероксидазной активности крови.

Проведенный анализ показателей окислительно-антиоксидантного гомеостаза в зависимости от выраженности реакции на туберкулин у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания показал следующее: содержание ТБК-активных продуктов было исходно более высоким у детей с положительной реакцией Манту, чем у детей с отрицательной реакцией на туберкулин.

Анализ показателей variability сердечного ритма показал, что у 46,4% детей группы риска по туберкулезу регистрировался нормотонический тип вегетативной нервной системы (ВНС), у 37,3% – симпатикотонический, у 16,3% – ваготонический тип. Проведен анализ полученных данных в зависимости от выраженности размера туберкулиновой пробы. У детей с диаметром инфильтрата по реакции Манту до 10 мм (I группа) преобладал нормотонический тип ВНС – 65,6% случаев, симпатикотонический тип регистрировался в 32% случаев, ваготонический – у 3,5% детей. У больных I группы нормотониче-

Таблица 1. Показатели окислительно-антиоксидантного гомеостаза у детей с рецидивирующим бронхитом с разной реакцией на туберкулин до и после лечения

| Исследуемые показатели | Характер реакции Манту | | | |
|--------------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| | Положительная | Отрицательная | Положительная | Отрицательная |
| | До курса лечения | | После курса лечения | |
| ТБК-активные продукты (нМ/мл) | $12,77 \pm 1,24$ | $12,34 \pm 1,23$ | $5,62 \pm 0,63^{**}$ | $4,68 \pm 0,69^{**}$ |
| Церулоплазмин (мг/л) | $142,19 \pm 18,81$ | $177,63 \pm 22,48$ | $109,55 \pm 7,75$ | $189,66 \pm 22,89^*$ |
| СОД (Ед/мг Hb) | $0,82 \pm 0,12$ | $0,83 \pm 0,12$ | $1,33 \pm 0,17$ | $1,19 \pm 0,12$ |
| Пероксидазная активность (мкМ/гHb•с) | $3,55 \pm 0,08$ | $3,74 \pm 0,30$ | $4,00 \pm 0,24$ | $3,95 \pm 0,13$ |
| Каталазная активность (мМ/гHb•с) | $1,60 \pm 0,02$ | $1,62 \pm 0,03$ | $1,66 \pm 0,03$ | $1,67 \pm 0,05$ |

Примечание: достоверность различий между показателями у детей с положительной и отрицательной пробой Манту до и после лечения: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

ский тип вегетативной реактивности имел место у 80,0% детей, гиперсимпатикотонический у 8,0%, у 12,0% детей – асимпатикотонический тип реактивности.

С диаметром инфильтрата по реакции Манту больше 10 мм (II группа) чаще регистрировались симпатикотонический и ваготонический типы: у 40,0% и 33,3% детей соответственно. Вегетативная реактивность соответствовала нормотоническому типу у 64,2% детей, гиперсимпатикотоническая реакция наблюдалась у 14,3%, асимпатикотоническая – у 21,5% детей.

По показателям функции внешнего дыхания, незначительное снижение ЖЕЛ при умеренном снижении ОФВ₁, наблюдалось у 46,5% больных рецидивирующим бронхитом, что расценивалось как умеренные рестриктивные изменения.

Таким образом, проведенные нами обследования детей с заболеваниями бронхолегочной системы с положительной реакцией на туберкулин разной степени выраженности (дети группы риска по туберкулезу), позволили нам выявить различия в исходном состоянии функциональных показателей кардиореспираторной, вегетативной нервной системы, нейрогуморальной регуляции, гематологических данных в зависимости от выраженности реакции на туберкулин. По данным клеточного звена иммунитета, показатели содержания Т-лимфоцитов более низкие у детей с выраженной реакцией на туберкулин; более высокий уровень содержания В-лимфоцитов, достоверно выше содержание иммуноглобулина М у детей с более выраженной реакцией Манту. Анализ variability сердечного ритма позволил выявить более высокую степень напряжения регуляторных систем у детей с диаметром инфильтрата больше 10 мм.

Эффективность санаторно-курортного лечения зависела от исходного состояния основных функциональных систем, адаптивных реакций и неспецифической резистентности.

У больных с менее выраженной реакцией на туберкулин выявлен нормализующий эффект воздействия физических факторов, у детей с более выраженной реакцией на туберкулин – активирующий (по показателям гемограммы). Повышение физической работоспособности, улучшение функции внешнего дыхания наблюдалось у больных с исходно сниженными показа-

телями независимо от выраженности реакции Манту.

Проведение санаторно-курортного лечения у детей группы риска по туберкулезу с хроническими заболеваниями органов дыхания способствует достоверному снижению образования продуктов свободно-радикального окисления липидов: ТБК с $12,8 \pm 1,2$ до $5,5 \pm 0,6$ нМ/мл ($p < 0,05$), активации локальных антиоксидантных ферментов и нормализации основного антиоксиданта плазмы крови – церулоплазмина. У детей с положительной реакцией на туберкулин в 1,6 раза вырос уровень СОД (у детей с отрицательной реакцией – соответственно в 1,4 раза). Пероксидазная активность у детей с разной выраженностью реакции на туберкулин увеличилось в 1,1 раз – у больных рецидивирующим бронхитом. Изменения каталазной активности у детей сравниваемых подгрупп были менее выражены.

Под влиянием санаторно-курортного лечения наблюдались благоприятные изменения гематологических и расчетных показателей крови в виде нормализации показателей ЛИИ (соответственно до $0,7 \pm 0,03$ и $1,1 \pm 0,05$ усл. ед.) и ИИР (соответственно от $9,65 \pm 2,24$ до $8,50 \pm 0,7$ усл. ед.).

По результатам проведенных клинико-функциональных исследований обосновано применение природных и преформированных физических факторов с учетом отклонений показателей функциональных систем организма. Дети из группы риска, не имеющие контакта с больным туберкулезом, не требующие применения противотуберкулезных препаратов, могут получать комплекс оздоровительных, общеукрепляющих мероприятий с учетом сопутствующей патологии в санаториях соматического профиля. Эффективность санаторно-курортного лечения детей группы риска по туберкулезу зависит от индивидуального назначения лечебного комплекса с учетом выраженности реакции Манту и методик проведения лечебных процедур. Проведенное санаторно-курортное лечение у детей группы риска по туберкулезу позволило получить благоприятный результат эффективности у 62,5% детей при 24-дневной длительности пребывания в условиях детского общесоматического санатория, что уменьшает риск заболевания туберкулезом.

ВЫВОДЫ

1. По данным клинико-функциональных и лабораторных методов исследований выявлены различия показателей основных функциональных систем организма у детей с разной степенью выраженности реакции на туберкулин, свидетельствующие о сниженных механизмах неспецифической резистентности, иммунной защиты, функциональных резервов.
2. Проведение санаторно-курортного лечения у детей группы риска по туберкулезу с хроническими заболеваниями органов дыхания способствует достоверному снижению образования продуктов свободно-радикального окисления липидов, активации локальных антиоксидантных ферментов и нормализации основного антиоксиданта плазмы крови – церулоплазмина.
3. У детей с выраженной реакцией Манту обоснованным является назначение комплексного санаторно-курортного лечения с преимущественным использованием физических факторов в виде гальваногрязелечения воротничковой или межлопаточной области по рефлекторно-сегментарным методикам, массажа, а также методов респираторной физиотерапии (ингаляций, ароматерапии).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Туберкулез у детей и подростков / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Е.М. Белиловский и др. // Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор стат. показателей, используемых в РФ и в мире. М., 2015. С. 106–125.*
2. *Мохначевская А.И., Аксенова В.А. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. № 1. С.6–9.*
3. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. Киев. 1997. Ч. I. 202 с.*
4. *Бородулин Е.А., Калинин А.В., Бородулин Б.Е. Исторические аспекты иммунодиагностики и ее место в диагностике туберкулеза в современных условиях на фоне роста ВИЧ-инфекции среди населения // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. № 1 (48). С. 32–36.*
5. *Полякова Ю.В. Перекисное окисление липидов и белков у детей и подростков, больных туберкулезом легких // Здоровье ребенка. 2015. № 6 (66). С.115-118. ■*

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИИ НА ЯЙЦО**В.А. Ревякина, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова, В.А. Мухортых, П.О. Кравцова***ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия*

Больные с пищевой аллергией/пищевой непереносимостью к куриному яйцу нуждаются в альтернативных продуктах, не вызывающих аллергические реакции. Цель исследования: оценить переносимость яйца и мяса цесарки у детей с пищевой аллергией на куриное мясо. Переносимость продуктов изучали в одноцентровом проспективном исследовании. В исследование были включены 40 детей (23 девочки, 17 мальчиков) в возрасте от 8 месяцев до 1,5 лет жизни с установленным диагнозом атопический дерматит, одним из триггеров которого было куриное яйцо. Обострение кожных проявлений аллергии у них было связано с приемом куриного яйца, что подтверждается результатами аллергологического обследования. Легкое течение атопического дерматита наблюдалось у 28 (70,0%), а среднетяжелое течение – у 12 больных (30,0%). В начале исследования было выделено 2 группы по 20 больных. Первую группу составили дети в возрасте от 8 мес. до 1,5 лет, получавшие по 1/2 яйца цесарки через день в течение 14 дней. Во вторую группу вошли больные в возрасте от 1,5 до 3 лет, получавшие по 60–90 г мяса цесарки в сутки. Регистрировали появление или усиление кожных или гастроинтестинальных симптомов аллергии, оценивали концентрацию специфических IgE-антител к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови. Установлено, что яйцо и мясо цесарки хорошо переносились и усваивались детьми, не вызывали кожных



и гастроинтестинальных аллергических реакций у большинства наблюдаемых больных. Показано, что у большинства больных (73,3%) к концу исследования отмечалось снижение концентрации специфических IgE-антител к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови. У 8 (26,7%) детей по данным аллергологического обследования наблюдалось нарастание сенсибилизации к куриному яйцу и мясу, что совпадало с обострением кожного процесса. Изученные продукты могут быть использованы в питании детей с пищевой аллергией/пищевой непереносимостью к куриному яйцу и мясу.

Ключевые слова: пищевая аллергия, atopический дерматит, дети, яйцо, альтернативные продукты, специфические IgE-антитела.

New opportunities for a dietotherapy of an allergy to egg

V.A. Revyakina, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova, V.A. Mukhortykh, P.O. Kravtsovova

Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

Patients suffering from food allergy/ food intolerance of eggs need alternative products that do not cause allergic reactions. The purpose of the research: to evaluate guinea fowl egg and meat tolerance among children with chicken egg and meat allergy. There has been conducted single-centre prospective research into intolerance of the products. Appearance or increase in skin or gastrointestinal allergic symptoms was registered; the concentration of specific IgE antibodies against chicken egg and meat in blood serum was assessed. As alternative products, the children were offered guinea fowl egg and meat; these products were given to them during 14 days. In the research 40 children (23 girls and 17 boys) from the age of 8 months to 1.5 years old took part; all children were diagnosed with atopic dermatitis, one of its triggers was chicken egg. Exacerbation of skin allergy was connected with eating chicken egg, which was confirmed by the results of the allergy examination. 28 children (70.0%) were diagnosed as having the mild form of atopic dermatitis, while 12 patients (30.0%) had the moderate form of atopic dermatitis. At the beginning of the research the patients were divided into 2 equal groups (each group of 20 patients). The first group consisted of the children aged 8 months – 1.5 years old who received 1/2 guinea fowl egg every other day. The second group consisted of the patients aged 1.5–3 years old who received 60–90 grams fowl egg meat per day. The research has revealed that the children showed tolerance of guinea fowl egg and meat, the majority of the patients did not experience any skin or gastrointestinal allergic reactions. It has also been shown that at the end of the research the majority of the children (73.3%) had a decrease in concentration of specific IgE antibodies against chicken egg and meat in blood serum. According to the allergy examination, 8 children (26.7%) experienced an increase in skin sensitization to chicken egg and meat, which coincided with exacerbation of skin allergy. Thus, the examined products can be used as alternative products for those children who suffer from food allergy/ food intolerance of chicken egg and meat.

Keywords: food allergy, atopic dermatitis, children, egg, alternative products, specific IgE antibodies.

Пищевая аллергия – серьезная и важная проблема современности из-за постоянного роста числа больных и существенного влияния на качество жизни этих пациентов [1, 2]. Причиной пищевой аллергии может быть любая пища, аллергенами которой являются

белки с молекулярной массой 10–70 кD, устойчивые к воздействию высоких температур, кислот и протеаз. Каждый пищевой аллерген представляет собой сложный комплекс молекул, в разной степени ответственных за сенсибилизацию больных [3].

Сведения об авторах:

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: 5356797@mail.ru.

Кувшинова Елена Дмитриевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: len.kuvshinova@yandex.ru.

Ларькова Инна Анатольевна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: inna_larkova@mail.ru.

Мухортых Валерий Алексеевич – аспирант отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: valera-89@yandex.ru.

Кравцова Полина Олеговна – ординатор отделения аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21, e-mail: 5356797@mail.ru.



Большинство аллергических реакций на пищевые продукты, в частности, у детей связаны с 8 группами пищевых продуктов. Это коровье молоко, куриное яйцо, злаки, арахис, орехи, соя, рыба, ракообразные [4–6]. Среди этих пищевых продуктов куриное яйцо относится к одному из самых распространенных пищевых аллергенов, поскольку присутствует во многих блюдах домашнего и промышленного изготовления. Следы яйца могут присутствовать в соусах, супах, мясных изделиях, комбинированных вакцинах, напитках, а белок куриного яйца может содержаться в шампунях, косметических средствах, некоторых медикаментозных средствах [7, 8]. Куриное яйцо может вызывать кожные, гастроинтестинальные и респираторные проявления как у детей, так и у взрослых [8].

По результатам метаанализа 50 исследований, проведенных в Европе, распространенность пищевой аллергии к куриному яйцу на основе опросов пациентов составила 1,3% (95% 1,2–1,5%); по результатам положительных прик-тестов – 0,6% (95%, 0,5–0,7%); по данным уровня специфических иммуноглобулинов E (sIgE) – 8,6% (95% 8,2–9,0%); по результатам положительных провокационных тестов – 0,5% (95% 0,08–0,8%); по данным анамнеза – 0,1% (95% 0,1–0,2). Таким образом, распространенность пищевой аллергии в Европе на куриное яйцо, по данным различных методов исследования, колеблется от 0,1 до 8,6%, она больше характерна для детей раннего возраста, хотя встречается и у взрослых [2]. Распространенность пищевой аллергии к яйцу в России изучена недостаточно. Так, в эпидемиологическом исследовании, проведенном в г. Томске, распространенность пищевой аллергии к яйцу у детей по данным уровня специфического IgE >0,35 кЕ/мл в сыворотке крови составила 3% [9].

Клинические данные свидетельствуют о существовании нескольких фенотипов пищевой аллергии на куриное яйцо, которое содержит 23 белка. Среди них наиболее аллергенными являются яичные белки Gal d (*Gallus domesticus chicken*): овомукоид (Gal d 1), овоальбумин (Gal d 2), овотрансферрин/канальбумин (Gal d 3), яичный лизоцим (Gal d 4) [10]. Хотя овомукоид составляет всего 10% от целого яйца, он является доминирующим аллергеном. Он обладает устой-

чивостью к нагреванию и расщеплению пищеварительных протеаз. Считается, что высокая концентрация sIgE к овомукоиду является предиктором немедленной реакции на целое яйцо [11]. Возможно, низкий уровень sIgE к овомукоиду определяет толерантность к вареным яйцам. Концентрация sIgE к овомукоиду >11 кЕ/мл (по данным ImmunoCap) указывает на высокий риск аллергических реакций на вареные и сырые яйца. Содержание sIgE <1 кЕ/мл свидетельствует о низком риске развития аллергических реакций на вареные яйца, хотя в некоторых случаях возможна повышенная чувствительность больного на сырые яйца. Таким образом, повышенный уровень sIgE к овомукоиду рассматривается как диагностический маркер, указывающий на аллергию на вареное яйцо [9]. Белок овальбумин (Gal d 2) – термолабильный и менее аллергенный протеин. Обычно дети, сенсibilизированные к овальбумину, толерантны к вареному яйцу [12]. Gal d 4 (лизоцим) используют в пищевых продуктах как консервант, обладающий антибактериальным действием. Он входит также в состав некоторых лекарственных средств. Среди 9 белков яичного желтка основными аллергенами считаются α-ливетин (Gal d 5). Именно этот белок ответствен за развитие перекрестных реакций между яйцом и мясом курицы. Этот синдром обусловлен перекрестной реактивностью [13, 14].

Развитие аллергических реакций на куриное яйцо и его присутствие во многих пищевых продуктах и блюдах промышленного и домашнего приготовления, а также в различных вакцинах и лекарственных препаратах диктует необходимость поиска альтернативных продуктов (яиц и мяса других птиц) для детей с повышенной чувствительностью к куриному яйцу. К таким продуктам относится яйцо цесарки, которое считается диетическим продуктом. Яйцо цесарки содержит легкоусвояемый белок, в 100 г содержится около 43 ккал и всего 0,5 г жира. Это продукт с низким содержанием холестерина, а в ярко-оранжевом желтке содержится в 4 раза больше каротина, чем в куриных яйцах. Яйцо цесарки имеет очень плотную скорлупу, поэтому существует меньшая вероятность заражения сальмонеллезом и другими микроорганизмами.

Целью настоящего исследования была оценка переносимости яйца и мяса цесарки у детей с ато-

пическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения аллергологии по специально разработанному протоколу, утвержденному и разрешенному Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Под наблюдением находилось 40 детей (девочек – 23, мальчиков – 17) в возрасте от 8 месяцев до 3-х лет. У всех детей диагностирован атопический дерматит, обострение которого было связано с пищевой аллергией к куриному яйцу. В начале исследования было выделено 2 группы по 20 больных. Первую группу составили дети в возрасте от 8 мес. до 1,5 лет, получавшие по 1/2 яйца цесарки через день. Во вторую группу вошли больные в возрасте от 1,5 до 3 лет, получавшие по 60–90 г мяса цесарки в сутки. Длительность приема исследуемых продуктов составляла 14 дней.

Пациенты обеих групп получали гипоаллергенную диету, базисную терапию (антигистаминные препараты и средства наружной терапии).

Критерии включения в данное исследование:

1. Дети обоего пола в возрасте от 8 месяцев до 3 лет с диагнозом атопический дерматит, обусловленный пищевой аллергией;
2. Установленный отягощенный аллергологический анамнез;
3. Установленная аллергическая реакция на пищевые продукты, в частности на куриное яйцо;
4. Подписанное информированное согласие одного из родителей или опекуна.

Критерии исключения:

1. Острый период клинических проявлений пищевой аллергии;
2. Сопутствующие соматические заболевания;
3. Неспособность родителей пациента следовать требованиям протокола;
4. Клинически значимые отклонения результатов лабораторных исследований или данных физикального обследования кроме состояний, связанных с пищевой аллергией.

Переносимость изучаемых продуктов оценивали клинически: после введения продуктов в

рацион ребенка на протяжении 14 сут. до получения ребенком полного объема продукта. Оценку выраженности клинических симптомов (гиперемия/эритема, инфильтрация/папулы, экскориации, лихенизация), зуда кожи и распространенности кожного процесса проводили с помощью расчета индекса EASI (Eczema Area and Severity Index). В дневнике наблюдения родители ребенка регистрировали такие кожные аллергические реакции, как появление гиперемии кожи, экссудации, отека, аллергической папулезной сыпи, а также гастроинтестинальные симптомы (колики, метеоризм, срыгивания или рвота, снижение аппетита, изменение стула в виде запоров или диареи). Всем детям проводили общеклиническое (сбор анамнестических сведений, общий анализ крови, мочи) и аллергологическое (определение концентрации специфических IgE-антител к куриному яйцу и мясу) обследование.

Учитывая, что между яйцом и мясом различных птиц возможна перекрестная реактивность [15, 16], у наблюдаемых больных исследовались специфические IgE-антитела к куриному яйцу и мясу. Связано это было также с отсутствием аллергенов к яйцу и мясу цесарки. Уровни специфических IgE антител к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением специализированных тест-систем («Allergopharma», Германия) на полуавтоматическом анализаторе «Coda» («Bio-Rad Laboratories», США).

Результаты клинико-лабораторных исследований и значения индекса EASI оценивали до и после 14-дневного употребления тестируемых продуктов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с применением ExcelXP, STATISTICA v8.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость различий сравниваемых показателей устанавливали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди обследованных детей с атопическим дерматитом легкое течение болезни (по значению индекса EASI – $19,4 \pm 4,8$) наблюдалось у 28 (70,0%), а среднетяжелое течение (EASI – $35,5 \pm 3,7$) – у 12 (30,0%) больных.



Таблица 1. Концентрация аллергенспецифических IgE-антител (МЕ/мл) в сыворотке крови детей в зависимости от тяжести заболевания ($M \pm m$)

| Течение болезни | Концентрация sIgE антител в сыворотке крови (МЕ/мл) | |
|-----------------------------|---|--------------|
| | Куриное яйцо | Куриное мясо |
| Легкое течение (n=8) | 1,89 ± 0,43 | 1,13 ± 0,14 |
| Среднетяжелое течение (n=7) | 2,87 ± 1,29 | 2,18 ± 0,43 |

Примечание. Референсные значения концентрации sIgE-антител (МЕ/мл):

< 0,35 (0) – не определяется; от 0,35 до 1,0 (1+); от 1,0 до 3,5 (2+); от 3,5 до 10,0 (3+); от 10,0 до 50,0 (4+).

Исследование специфических IgE антител к куриному яйцу и мясу у наблюдаемых детей показало, что уровни sIgE антител к этим антигенам коррелировали с тяжестью заболевания. Так, наиболее высокая концентрация sIgE-антител к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови отмечалась при среднетяжелом течении атопического дерматита (таблица 1).

Введение в рацион питания яйца и мяса цесарки показало хорошую переносимость данных продуктов у большинства наблюдаемых детей. Так, у 15 (75%) детей, употреблявших яйцо цесарки (первая группа), переносимость данного продукта была хорошей. Обострений кожного процесса и других побочных реакций у них не отмечалось. Лишь у 5 (25,0%) детей, получавших яйцо цесарки, отмечалось усиление гиперемии и зуда кожных покровов. Употребление мяса цесарки у 3 (15,0%) детей второй группы вызвало небольшое усиление кожного зуда. Переносимость мяса цесарки у остальных 17 (85,0%) детей была хорошей. Появления новых кожных симптомов аллергии не наблюдалось. Нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и отказа от приема продуктов на протяжении исследования зарегистрировано не было.

На фоне проводимой терапии и использования исследуемых продуктов у детей с хорошей переносимостью яйца и мяса цесарки в обеих группах наблюдалось улучшение общего самочувствия, аппетита, уменьшение или исчезновение кожных проявлений. У детей обеих групп в динамике отмечалась тенденция к снижению количества

эозинофилов в периферической крови, не достигающая, однако, уровня статистической значимости: средний уровень эозинофилов в крови перед исследованием составил $6,8 \pm 0,04\%$, после – $7,1 \pm 0,03\%$ ($p < 0,10$). Индекс EASI к 14-му дню наблюдения за этими детьми имел тенденцию к снижению на 5% ($p < 0,10$) и составил в первой группе $18,4 \pm 3,2$, во второй группе – $33,7 \pm 2,5$.

Таким образом, клиническое наблюдение показало, что использование в рационе питания яиц и мяса цесарки у большинства (75,0–85,0%) больных атопическим дерматитом не вызывало обострения кожного процесса, усиления зуда, а также симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Исследование концентрации специфических IgE антител к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови на старте исследования до введения изучаемых продуктов у обследованных детей первой и второй групп выявили повышенные уровни sIgE-антител к этим аллергенам. В начале исследования умеренная степень сенсibilизации к куриному яйцу (sIgE, 2+) отмечалась у 11 (73,3%) обследованных детей, в конце исследования – у 3 (20,0%) больных; высокая степень сенсibilизации к куриному яйцу (sIgE, 3+ и 4+) при исходном обследовании – у 4 (26,7%) больных, в конце исследования – у одного (6,7%) ребенка. Во второй группе детей низкая степень сенсibilизации к куриному мясу (sIgE, 1+) наблюдалась у 7 (46,7%), умеренная (sIgE, 2+) – у 5 (33,3%), высокая – у 3 (20,0%) больных; к завершению исследования у 3 (20,0%) детей отмечалась низкая степень сенсibilизации.



Усиление уровня сенсибилизации (sIgE-антигена от 1+ до 2+) отмечалось у 8 (26,7%) детей, что совпадало у них с обострением кожного процесса. Нарастание сенсибилизации отмечалось, как правило, у больных первого года жизни с высокими уровнями sIgE-антител к исследуемым аллергенам. Это, по-видимому, связано с незрелостью иммунологического барьера желудочно-кишечного тракта, функция которого направлена на снижение антигенности пищевого продукта и развитие оральной иммунологической толерантности путем удаления или инактивации антиген-специфических лимфоцитов и активации Трег-клеток в дополнение к снижению уровня аллерген-специфических IgE-антител [17–19].

Изучение средних концентраций специфических IgE к куриному яйцу и мясу в сыворотке крови до и после приема продуктов показало их снижение к концу исследования у большинства детей (таблица 2).

Таким образом, изучение переносимости яйца и мяса цесарки показало, что данные продукты хорошо переносились и усваивались, не вызывали кожных и гастроинтестинальных аллергических реакций у наблюдаемых детей. Изученные продукты могут быть использованы в составе лечебных диет у пациентов с пищевой аллергией. Проведенное исследование показало, что яйцо и мясо цесарки могут служить в качестве альтернативных продуктов для питания детей с аллергией на куриное яйцо. Альтернативные диетические продукты имеют большое значение для педиатрической практики, поскольку они способны предотвратить у детей с пищевой аллергией ненужные ограничения в питании, которые могут быть при-

чиной развития дефицитных состояний и отрицательно влиять на качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пищевая аллергия у детей*. Под ред. И.И. Балаболкина, В.А. Ревякиной. М.: Династия, 2010. 190 с.
2. Федорова О.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Томск, 2010. 39 с.
3. Ларькова И.А., Ревякина В.А., Черняк О.О. Персонафицированный подход к диетотерапии у больных с атопическим дерматитом и пищевой аллергией // *Вопросы питания*. 2016. Т. 85, № 2. Приложение. С. 165.
4. *Food Allergy in Children* / I.I. Balabolkin, V.A. Revyakina. M.: Dinastia. 2010. 190 p.
5. *Sastre M. Molecular diagnosis in allergy* // *Clin. Exp. Allergy*. 2010. Vol. 40. P. 1442–1460.
6. *Sampson H., Aceves S., Bock A. Food allergy: A practice parameter update – 2014* // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134. P. 1016–1025.
7. *ICON: Food allergy* / A.Surks, M.Tang, S. Sicherer et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. P. 906–920.
8. *Academy of Medicine, Singapore – Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: management of food allergy* / B. Lee., M. Aw, W. Chiang et al. // *Singapore Med.J.* 2010. Vol. 51. P. 599–607.
9. *On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Diagnosis and management of food allergy* / A. Muraro, T. Werfel, K. Hoffmann-Sommergruber et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 1008–1025.

Таблица 2. Динамика концентрации специфических IgE у детей на фоне использования изучаемых продуктов ($M \pm m$, $n=30$)

| Концентрация sIgE-антител в сыворотке крови (МЕ/мл) | | | |
|---|----------------------|--------------|----------------------|
| Куриное яйцо | | Куриное мясо | |
| Исходно | В конце исследования | Исходно | В конце исследования |
| 2,38±0,05 | 1,71±0,02* | 2,15±0,07 | 1,29±0,09* |

Примечание: *статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя при исходном обследовании



10. Hasan S., Wells R., Davis C. Egg hypersensitivity in review // *Allergy Asthma Proc.* 2013. Vol. 34. P. 26–32.
11. *Food allergy and intolerance. 2nd Edition* / J. Brostoff, S.J. Challice. London. 2002. 977 p.
12. Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg / L. Bartnikas, W. Sheehan, K. Larabee et al. // *J. Allergy Clin. Immunol Pract.* 2013. Vol. 1. P. 354–360
13. Wolthers O. Component-resolved diagnosis in pediatrics // *ISRN Pediatr.* 2012. Article ID 06920. 6 p.
14. Performance of a componentbased allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy / L.D'Urbano, K. Pellegrino, M. Artesani et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2010. Vol. 40. P. 1561–1570.
15. Florin-Dan Popescu. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens // *World J. Methodol.* 2015. Vol. 5. P. 31–37
16. *Food allergies* / F. Rance, G. Dutau. Preface: A. Didier. Paris: 2008. 303 p.
17. Kim J., Sampson H. Food Allergy. A glimpse into the inner workings of gut Immunology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 28. P. 99–103.
18. Ilan Y. Oral tolerance: can we make it work? // *Hum. Immunol.* 2009. Vol. 70. P. 768–776.
19. Berin M., Mayer L. Can we produce true tolerance in patients with food allergy? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol. 131. P. 14–22. ■

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА ДЛЯ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

В.В. Сыров

ООО «Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии», Москва, Россия

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространённых неинфекционных заболеваний среди различных возрастных групп. Основной целью терапии принято считать достижение полного контроля над симптомами заболевания. У пациентов в подростковом возрасте (ПВ) необходимо учитывать существующие психоэмоциональные и социальные особенности, которые могут препятствовать достижению оптимального результата терапии. Необходимо учитывать, что для данного возраста характерна низкая приверженность к терапии, это обуславливается, как правило, плохим трудничеством подростка с родителями и медицинскими работниками. Основой терапии БА среднего течения персистирующего течения является базисная терапия, которая преимущественно осуществляется комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами (ИГКС/ДДБА). В дополнение к базисной терапии, как препараты экстренного купирования симптомов БА, используются короткого действия β_2 -агонисты (КДБА). В настоящее время у взрослых пациентов принята концепция использования единого ингалятора, который применяется как для базисной терапии, так и для купирования симптомов астмы. Эффективность тактики использования единого ингалятора, в том числе и у пациентов ПВ, доказано рядом клинических исследований. Однако необходимо проведение дополнительных исследований, так как данных для использования этой тактики у подростков недостаточно.

Ключевые слова: бронхиальная астма, SiT-терапия, SMART-терапия, будесонид/формотерол.

Modern outlooks of possibility of application the concept of a single inhaler for the therapy of bronchial asthma. Features of use in adolescents.

V.V. Syrov

Scientific and clinical advisory center of an allergology and immunology, Moscow, Russia





Bronchial asthma is one of the most common non-infectious diseases among different age groups. The main goal of therapy is considered to be achieving complete control over the symptoms of the disease. Patients in adolescence should take into account the existing psycho-emotional and social characteristics that may hinder the achievement of optimal results of therapy. It should be borne in mind that for this age is characterized by a low adherence to therapy, this is due, as a rule, to poor cooperation of the adolescent with parents and medical workers. The basis of therapy for asthma of a moderate persistent current is the basic therapy, which is mainly performed by a combination of inhaled glucocorticosteroids with long acting β_2 -agonists. In addition to basic therapy, as short-acting drugs for the relief of asthma symptoms, short-acting β_2 -agonists are used. Currently, adult patients have adopted the concept of using a single inhaler, which is used for both basic therapy and for relief of asthma symptoms. The effectiveness of the tactics of using a single inhaler, including in adolescence, has been proven by a number of clinical studies. However, more research is needed, since the data for using this tactic in adolescents is not enough.

Keywords: bronchial asthma, SiT-therapy, SMART-therapy, budesonide/formoterol.

БА – это хроническая болезнь, для которой характерны периодически повторяющиеся приступы удушья и свистящего дыхания, тяжесть и частота которых варьируются у разных людей (ВОЗ, информационный бюллетень № 307, май 2011 г.). БА является гетерогенным заболеванием, которым на данный момент болеет, по данным ВОЗ, около 300 млн., а к 2025 году прогнозируется увеличение до 400 млн. человек в мире [1]. Учитывая высокую степень роста заболеваемости во всех возрастных группах, этой проблеме уделяется особое внимание.

Во всех развитых странах мира ведется статистический анализ заболеваемости и распространенности данного заболевания. Так, в исследованиях III фазы (ISAAC) также выявлен рост мировой заболеваемости БА у детей в возрасте 6–7 лет (11,1–11,6%) и подростков 13–14 лет – (13,2–13,7%) [2].

В США из 22 млн. человек, страдающих астмой, 6,1 млн. (4,2%) – дети от 0 до 4 лет, 9,9% – дети 5–14 лет и 8,6% – подростки 15–19 лет. В 2015 году отмечался рост заболеваемости [3].

В 2013 году в Российской Федерации официально зарегистрировано 105736 тыс. пациентов, страдающих БА, 73,7 на 100 тыс. населения, а в 2014 – 109047 тыс., 74,6 на 100 тыс. населения. Динамика распространенности по регионам РФ разнонаправленная. В некоторых заболеваемость увеличивается, например, в Центральном округе (в 2013 г. – 22850, в 2014 г. – 24560), в Северо-

западном округе (в 2013 г. – 11764, в 2014 г. – 12410), а в других наблюдается тенденция к снижению, например в Северокавказском округе (в 2013 г. – 3617, в 2014 г. – 2968).

Официальные данные о распространенности БА среди детского населения в возрасте от 0 до 14 лет выглядят так: 34363 больных в 2013 году, это 148,8 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. – 35213 это 144,4 на 100 тыс. населения. В возрасте от 15 до 17 лет – 6277 в 2013 г. это 155 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. 6455 и 162,8 на 100 тыс. населения [4].

Один из самых тяжелых в статистической обработке, является подростковый возраст (ПВ) – это лица в возрасте от 10 до 19 лет (по данным ВОЗ). Для этого этапа характерны эмоциональные, психологические и социальные изменения в жизни человека. В ПВ возникает определенный парадокс, который наряду с увеличением независимости от родителей сочетается с большей зависимостью от сверстников. В данном периоде жизни человек, страдающий астмой, с большей вероятностью подвержен отрицанию болезни и соответственно не соблюдению терапевтического контроля над заболеванием, что в свою очередь является одной из главных причин персистирования симптомов астмы [5, 6]. Доказано что риск возникновения обострений астмы достоверно снижается, при приверженности к терапии более 80% [7].

Ряд исследований показал, что у детей и подростков приверженность к ингаляционной еже-

Сведения об авторе:

Сыров Всеволод Владимирович – врач аллерголог-иммунолог ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, e-mail: sevonder@mail.ru.



дневной базисной терапии, по данным электронного мониторинга, была менее 50% [8]. По другим данным, приверженность к ингаляционным глюкокортикостероидам в подростковом возрасте в среднем составляет от 25 до 35%, а в возрасте 16–17 лет – менее 30% [9].

В подростковом возрасте наиболее частыми факторами, влияющими на приверженность к базисной терапии астмы, могут быть следующие:

- отрицание заболевания и непонимание цели лекарственной терапии подростком;
- плохое понимание природы астмы (астма воспринимается не как хронический процесс);
- препараты для базисной терапии используют по потребности, а не в плановом режиме;
- повышенная занятость/высокая учебная нагрузка;
- боязнь использования глюкокортикостероидов.

Подходы к лечению БА определяются степенью тяжести и контроля заболевания. Основной целью лечения астмы, согласно «Глобальной инициативе по бронхиальной астме» (Global initiative for asthma, GINA, 2014–2017 гг.), является достижение и поддержание контроля над заболеванием [10]. Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, под которой принято понимать регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Базисная терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания. Объем базисной терапии определяется уровнем контроля БА и возрастом пациента.

Для контроля среднетяжелой бронхиальной астмы в качестве базисной терапии рекомендуется использовать низкие дозы комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА и КДБА по потребности. Доказано большим количеством клинических исследований, что использование комбинированных препаратов приводит к большему уменьшению обострений БА и улучшению функции легких в сравнении с монотерапией ИГКС [11, 12]. Исходя из повышенного риска развития тяжелых обострений и серьезных побочных эффектов, использование ДДБА в качестве монотерапии запрещено. Использование ДДБА возможно только в комбинации с ИГКС [13].

В последнее время для лечения астмы средне-тяжелого персистирующего течения используется режим единого ингалятора (SiT-терапия – Single inhaler Therapy). Пациент, получающий терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол в низких дозах, может использовать те же препараты для купирования симптомов обострения БА. Согласно инструкции, данный режим использования разрешен только для лиц старше 18 лет [14].

В качестве SiT-терапии на территории РФ можно использовать SMART-терапию – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy – будесонид/формотерол (Симбикорт). Применение данной комбинации ИГКС, в сочетании с ДДБА (формотерол/будесонид) для купирования симптомов БА возможно из-за фармакологического действия формотерола, который имеет быстрое начало действия, направленное на расширение дыхательных путей в дополнение к длительной бронходилатации. Подобное использование других комбинированных препаратов, в состав которых входит салметерол, может быть небезопасным, так как он не обладает таким же быстрым бронходилатирующим действием [15].

Исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность SMART-терапии у подростков, к сожалению, недостаточно.

В 2012 году опубликованы данные исследования COSMOS, в котором было набрано 404 пациента старше 16 лет из Китая, Кореи, Тайваня и Таиланда. Анализировалась терапия будесонидом/формотеролом 160/4,5 мкг по 2 инг. 2 раза в день в режиме единого ингалятора в сравнении с салметеролом/флутиказономпропионатом 50/250 мкг по 1 инг. 2 раза в день в качестве базисной терапии в сочетании с салбутамолом по требованию. При анализе обострений в группе, использовавшей SMART-терапию, было зарегистрировано 0,16 случаев/пациентов в год, а в группе, использовавшей салметерол/флутиказонпропионат – 0,26 случаев/пациентов в год. По сравнению с исходными показателями, в обеих группах выявлено клинически значимое улучшение в достижении контроля над БА, а также в улучшении качества жизни и показателей ОФВ₁.

Данное исследование демонстрирует, что использование режима единого ингалятора столь же эффективно в достижении контроля над астмой, как и стандартный подход. Однако применение SMART-терапии значительно снижает риск обострений [16].

Одной из значимых публикаций является Кокрановский обзор, опубликованный в 2013 году, в котором проводится анализ проведенных исследований с использованием SMART-терапии у подростков [17]. В обзор вошли 13 исследований, в которых приняли участие 224 ребенка и 13152 подростка и взрослых. Всем назначалась базисная терапия комбинацией формотерол/будесонид, которую также использовали и по требованию. Во всех исследованиях была группа сравнения, в которой пациенты получали ежедневную терапию фиксированными дозами ИГКС.

В группе, которую составляли взрослые и подростки, доза ежедневной терапии формотеролом/будесонидом, в большинстве случаев, составляла 160/4,5 мкг по 1 ингаляции два раза в день, а в группе, в которую вошли дети – 80/4,5 мкг по 1 ингаляции вечером.

Эффективность терапии в исследованиях оценивалась по стандартным параметрам: потребность в назначении системных глюкокортикостероидов (ГКС), контроль над астмой, качество жизни, частота обострений, количество госпитализаций, а также регистрировались все нежелательные эффекты.

Все вошедшие в обзор исследования продемонстрировали высокий профиль безопасности. При оценке результатов достоверно меньше обращений в неотложную помощь, или госпитализаций, или назначений системных ГКС было в группе подростков, получавших SMART-терапию, по сравнению с группой получавших фиксированные дозы ИГКС (9 и 21 человек соответственно). При анализе обострений астмы, которые требовали назначений ГКС, в группе детей выявлено, что у пациентов, получавших SMART-терапию, количество дней применения оральных ГКС было ниже, чем в группе сравнения (32 и 141 день соответственно).

В 2016 году были опубликованы 2 случая успешного использования SMART-терапии у детей и подростков в Бельгии. Авторы предпола-

гают, что SiT-терапия может использоваться у некоторых детей и подростков, и может уменьшить проблемы с приверженностью к терапии. Для подтверждения эффективности и безопасности режима SiT-терапии у детей и подростков требуется больше исследований [18].

В 2017 году австралийскими учёными были проанализированы данные трех клинических исследований, в которых приняли участие 1239 пациентов, продолжительность наблюдений 6–12 месяцев. В исследования были включены пациенты старше 12 лет с персистирующей неконтролируемой астмой. Пациенты получали базисную терапию в виде комбинированного препарата будесонид/формотерол в режиме SiT-терапии или монотерапию будесонидом. У всех пациентов оценивалась тяжесть и частота обострений, функция легких и использование препаратов для купирования приступов БА.

В обеих группах, по сравнению с исходными показателями, выявлено улучшение ОФВ₁ и достижение контроля, однако более выраженные положительные изменения зарегистрированы в группе SiT-терапии. Выявлено, что назначение комбинированного препарата будесонида/формотерол в качестве базисной терапии и как препарата для купирования приступа БА более эффективно.

Данное исследование демонстрирует, что у пациентов старше 12 лет с астмой более эффективно использование SMART-терапии по сравнению с назначением будесонида в сочетании с КДБА при персистирующей неконтролируемой астме [19].

Сейчас заканчивается обработка результатов двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SYGMA (The Ymbicort Givenas-needed in Mild Asthma), в котором принимали участие пациенты из 25 стран, в том числе подростки старше 12 лет с установленным диагнозом астмы более 6 мес. и получавшими ежедневную базисную терапию ИГКС. Первые данные 3 фазы этого исследования опубликованы в 2017 году. Исследование SYGMA разделено на 2 части: SYGMA1 и SYGMA2. В SYGMA1 набирали 3750 пациентов, которые были разделены на 3 группы. Первая группа получала плацебо 2 раза в день плюс по необходимости будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг по 1 инг. Вторая группа полу-

чала плацебо 2 раза в день плюс по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Третья группа получала будесонид в дозе 200 мкг по 1 инг. 2 раза в день плюс по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Основной целью SYGMA1 было продемонстрировать преимущества использования комбинации будесонида/формотерола по сравнению с тербуталином как для купирования обострений, так и для достижения контроля над БА; а также доказать не меньшую эффективность использования будесонида/формотерола для купирования симптомов БА по сравнению с ежедневными ингаляциями будесонида в сочетании с тербуталином по требованию.

В SYGMA2 планировалось набрать 4114 пациентов, которые разделены на 2 группы. Первая группа получала в качестве базисной терапии плацебо по 1 инг. 2 раза в день плюс по необходимости будесонид/формотерол в дозе 160/4,5 мкг. Вторая группа получала в качестве базисной терапии будесонид в дозе 200 мкг по 1 инг. 2 раза в день, а по необходимости тербуталин в дозе 0,4 мг. Основной целью данной части исследования было продемонстрировать не меньшую эффективность применения комбинации будесонида/формотерола по требованию при сравнении со стандартной базисной терапией ИГКС – будесонидом в сочетании с КДБА – тербуталином [20].

Возможно, результаты данного исследования приблизят возможность использования SMART-терапии у подростков старше 12 лет для достижения лучшего контроля над БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований, проводимых уже более 10 лет, в которых приняли участие пациенты различных возрастных групп, говорят о том, что SMART-терапия удобна для использования в повседневной жизни, так как с помощью одного ингалятора обеспечивается ежедневная противовоспалительная терапия и купирование острых симптомов БА. Стоит отметить, что необходимо сотрудничество подростков, их родителей и медицинских работников, для достижения более правильного контроля заболевания. Согласно инструкции, режим единого ингалятора одобрен только для лиц старше 18 лет. Использование SMART-терапии столь же эффективно в дости-

жении лучшего контроля над астмой, как и стандартный подход, однако применение SiT-терапии значительно снижает риск будущих обострений и улучшает контроль над заболеванием. Приведенные исследования показывают эффективность и безопасность использования данного метода терапии не только у взрослых пациентов, но и у подростков. Использование SMART-терапии повышает приверженность к лечению и вследствие этого улучшает контроль над симптомами БА, что в свою очередь улучшает качество жизни пациентов. Однако необходимы дополнительные исследования, для того чтобы данный метод терапии был официально рекомендован для лечения пациентов в подростковом возрасте до 18 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action // *World Allergy Organization Journal*. 2014. Vol.7, I.12.
2. *Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* // N.Pearce, N.Ait-Khaled, R.Beasley et al. // *Thorax*. 2007. Vol.62. P.758–766.
3. cdc.gov. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
4. *Заболеваемость всего населения России в 2014 году: статистические материалы. Ч.II.* / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва, 2015.
5. Klok T., Kaptein A.A., Brand P.L.P. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol.26, № 3. P. 197–205.
6. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control / N.S.Jentzsch, P.Camargos, E.S. Sarinho et al. // *Respir. Med*. 2012. Vol.106, № 3. P. 338–343. doi:

- 10.1016/j.rmed.2011.12.001. Epub 2011 Dec 20.
7. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil / P.M. Santos, A.D'Oliveira, L.A. Noblat et al. // J. Bras. Pneumol. 2008. Vol.34. P. 995–1002.
 8. What do adolescents with asthma really think about adherence to inhalers? Insights from a qualitative analysis of a UK online forum / A. De Simoni, R. Horne, L. Fleming et al. // BMJ Open. 2017. Vol.7.
 9. Morton R.W., Everard M.L., Elphick H.E. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room // Arch. Dis. Child. 2014.
 10. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org
 11. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
 12. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016. Available at: <http://www.ginasthma.org>.
 13. [ginasthma.org](http://www.ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from: www.ginasthma.org.
 14. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
 15. Allergy/Asthma Information Association [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.aaia.ca/en/new_treatment_strategy_for_asthma.htm.
 16. Vogelmeier C., Naya I., Ekelund J. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in Asian patients (aged ≥ 16 years) with asthma: a sub-analysis of the COSMOS study // Clin. Drug Investig. 2012. Vol.32, № 7. P. 439–449.
 17. Cates C.J., Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children / Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No.: CD007313.
 18. De Bilderling, Smal D., Bradatan E. Formoterol-budesonide combination for maintenance and relief in children and adolescents with asthma // Rev. Med. Liege. 2016. Vol.71, № 12. P. 546–550.
 19. Efficacy of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy compared with higher-dose budesonide as step-up from low-dose inhaled corticosteroid treatment / C.R. Jenkins, G. Eriksson, E.D. Bateman et al. // BMC Pulm. Med. 2017. Vol.17, № 1. P. 65.
 20. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials / P.M. O'Byrne, J.M. FitzGerald, N. Zhong et al. // Trials. 2017. Vol.18, № 1. P.12. ■