

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **32** **ТОМ 19**
2023



*Ambrosia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ № 3

Эффективность
локального применения
Имунофана
у детей с частыми
эпизодами ОРВИ
и аллергическим
ринитом

8

Сочетание
респираторной аллергии
с синдромом цилиарной
дисфункции
как предмет сложного
диагностического
и терапевтического
поиска

32

Новые подходы
к коррекции
микробиотических
нарушений
для профилактики
и лечения
аллергологической
патологии

38



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

XI ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ЗДОРОВЬЯ

КОНГРЕССНАЯ ПРОГРАММА

- **МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «МЕДИЦИНСКИЙ ПЕТЕРБУРГ»**
- **ПЛЕНАРНОЕ ЗАСЕДАНИЕ**
с участием руководителей и специалистов органов здравоохранения, отраслевых министерств и ведомств, представителей ВОЗ в России, ученых, ведущих экспертов, представителей бизнес-сообщества, общественных объединений
- **ПРОГРАММА ОФИЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - заседание профильной Комиссии Законодательного Собрания Санкт-Петербурга
 - мероприятия, организуемые органами исполнительной государственной власти
 - открытые заседания отраслевых общественных ассоциаций, союзов
- **ПРОГРАММА ДЕЛОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
 - подписание соглашений
 - биржа деловых контактов. Матчмейкинг программа
 - закрытые клубы
 - деловые экскурсии
- **ПРОГРАММА НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ (БАЛЛЫ НМО)**
Тематические конференции, круглые столы, сессии, семинары, др.
- **ТОРЖЕСТВЕННАЯ И КУЛЬТУРНАЯ ПРОГРАММА**

ВЫСТАВОЧНАЯ ПРОГРАММА

- **ЗДРАВООХРАНЕНИЕ**
Медицинская техника, изделия медицинского назначения, расходные материалы, услуги
- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ**
Фармацевтика, эстетическая и альтернативная медицина, товары для здорового образа жизни
- **МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ И МЕДИЦИНСКИЙ ТУРИЗМ**
- **ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНКУРС ИННОВАЦИОННЫХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**
- **ПРОГРАММА СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ**
Общественное пространство «Территория здоровья»

МОЛОДЕЖНАЯ ПРОГРАММА

- **КВАНТОРИУМ «МЕДИЦИНА МОЛОДАЯ»**
Комплекс интерактивных мероприятий и активных форм взаимодействия с молодежью для привлечения внимания к работе в научной и практической медицине, формирования навыков и умений инновационной деятельности, пропаганды в молодежной среде здорового образа жизни





Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



ПУ-НИХ-13-2022-У-РПНТ. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки)

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы; для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата, возраст до 12 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и P-гликопротеина таких как, например, хетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дицитазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерам предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Министерство здравоохранения РФ
Администрация и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента РФ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Формат
гибридный

19–20
ОКТАБРЯ
2023



V **ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ**
КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПУШКИНСКАЯ ОСЕНЬ

посвящена 210-летию Царскосельского дворцового госпиталя
(ныне – СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»)
и 25-летию Центра медицинской реабилитации, функционирующему
в рамках данной больницы

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 32.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 32.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ,

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Т.П. МАРКОВА, Д.Г. ЧУВИРОВ, Л.Г. ЯРИЛИНА, А.Г. ЧУВИРОВА,
М.Б. ШАДЫЖЕВА, С.С. АРШИНОВА
Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями 8
- П.В. БЕРЕЖАНСКИЙ, Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, А.Б. МАЛАХОВ,
И.М. ФАРБЕР, А.В. ПОЛЯНСКАЯ, Л.Б. ШУБИН
Возможности ранней персонифицированной диагностики
аллергического ринита у детей 16
- А.Г. ЧУВИРОВА, М.Н. ЯРЦЕВ
Ларинготрахеит – междисциплинарная проблема 24

Клиническая практика

- Н.Б. МИГАЧЕВА, Т.В. СУШКОВА, Т.И. КАГАНОВА
Редкий клинический случай сочетания у ребенка
респираторной аллергии с синдромом
цилиарной дисфункции 32

Лекции для врачей

- Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, А.В. МАКСИМОВА
Микробиом и аллергические заболевания у детей 38

Contents

Clinical Studies

- T.P. MARKOVA, D.G. CHUVIROV, L.G. YARILINA, A.G. CHUVIROVA,
M.B. SHADYZHEVA, S.S. ARSHINOVA
Allergic Rhinitis and Comorbidity with Infections
- P.V. BEREZHANSKIY, N.S. TATAURSHCHIKOVA, A.B. MALAKHOV,
I.M. FARBER, A.V. POLYANSKAYA, L.B. SHUBIN
Possibilities of Early Personalized Diagnosis of Allergic Rhinitis
in Children
- A.G. CHUVIROVA, M.N. YARTSEV
Laryngotracheitis Is an Interdisciplinary Problem

Clinical Practice

- N.B. MIGACHEVA, T.V. SUSHKOVA, T.I. KAGANOVA
A Rare Clinical Case of a Combination
of Respiratory Allergy in a Child with Ciliary Dysfunction
Syndrome

Clinical Lectures

- N.S. TATAURSHCHIKOVA, A.V. MAKSIMOVA
Microbiome and Allergic Diseases in Children

Слово научного редактора

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Продолжая публикации 2023 г., посвященные аллергии и иммунитету, хочу представить вашему вниманию насыщенный микст из статей, который широко охватывает разные тематики, посвященные особенностям иммунного ответа у разных категорий пациентов. Фенотип-ориентированные стратегии позволяют выделить главное и систематизировать подходы к ведению сегодняшнего пациента с аллергией. Перспективные исследования, посвященные микробиому и аллергии, статистическим наблюдениям в популяции, анализируют литературные данные и посвящены обзору современных достижений практической аллергологии. Интересным представляется наблюдение коллектива авторов по дисфункции цилиарного аппарата и аллергии. Данные, обсуждаемые в публикациях, подчеркивают однозначную значимость для пациентов с аллергией различных аспектов функционирования системы барьеров в целом и иммунитета слизистых оболочек в частности. Концептуально феномен солидарности слизистых оболочек и его участники являются важными компонентами составляющей, находящейся в основе качества жизни пациента с аллергией.



*Наталья Станиславовна
ТАТАУРЩИКОВА, д.м.н., заведующая
кафедрой клинической иммунологии,
аллергологии и адаптологии
Российского университета
дружбы народов, руководитель
Центра аллергологии и иммунологии
Института пластической хирургии
и косметологии*



Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями

Т.П. Маркова, д.м.н., проф.¹, Д.Г. Чуви́ров, к.м.н.^{1,2}, Л.Г. Ярилина, к.м.н.¹, А.Г. Чуви́рова^{1,2}, М.Б. Шады́жева¹, С.С. Аршинова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Татьяна Петровна Маркова, logot12@list.ru

Для цитирования: Маркова Т.П., Чуви́ров Д.Г., Ярилина Л.Г. и др. Аллергический ринит и коморбидность с инфекциями. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-8-14

¹ Академия
постдипломного
образования
Федерального научно-
клинического центра
специализированных
видов медицинской
помощи и медицинских
технологий
Федерального медико-
биологического
агентства

² Государственный
научный центр
«Институт
иммунологии»
Федерального медико-
биологического
агентства

В статье представлены результаты обследования детей с повторными острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) от шести до 12 эпизодов в год и интермиттирующим аллергическим ринитом легкой степени. Отобрано 50 детей в возрасте от пяти до семи лет (средний возраст – $5,7 \pm 0,9$ года). Среди них было 30 мальчиков и 20 девочек. Детей разделили на две группы, сходные по полу, возрасту и клиническим проявлениям. Все они получали стандартную терапию, которая включала водно-солевые промывания носа, применение антисептиков и левоцетиризина. 25 детям была назначена только стандартная терапия (группа Ia). Другие 25 детей дополнительно получали Имунофан (спрей) курсами вне периодов обострения ОРВИ и аллергического ринита. Они составили группу Ib. Терапия с добавлением Имунофана ассоциировалась с повышением сывороточного уровня иммуноглобулина А, интерферона α , а также со снижением персистенции *Staphylococcus aureus* на слизистых оболочках ротоглотки. Кроме того, частота ОРВИ сократилась в 1,8 раза, а также уменьшилось воспаление слизистых оболочек верхних дыхательных путей. В данной группе не отмечалось повышения уровня иммуноглобулина Е, аллергических реакций.

Ключевые слова: ОРВИ, периодический аллергический ринит, *Staphylococcus aureus*, синтез интерферонов α и γ , общий иммуноглобулин Е, специфические иммуноглобулины Е, сывороточный иммуноглобулин А, Имунофан

Введение

Согласно классификации Института гигиены детей и подростков Минздрава России, дети, подверженные частым респираторным инфекциям, или часто болеющие дети (ЧБД), относятся ко второй группе здоровья. Это дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть с риском развития хронического заболевания. ЧБД составляют от 20 до 65% детской популяции [1, 2]. При этом среди них преобладают дети младшего возраста, то есть до семи лет.

В последние годы интенсивно изучается проблема сочетания аллергических заболеваний (АЗ) и инфекций, усугубляющих клинические проявления АЗ. Иммуноглобулин Е (IgE), участвующий в патогенезе АЗ, был открыт К. Ishizaka и Т. Ishizaka в 1967 г. [3]. Fc-фрагмент IgE взаимодействует

с высокоаффинным рецептором FcRI на поверхности базофилов, дендритных клеток, клеток Лангерганса или с рецептором FcεRII на В-клетках, моноцитах и эозинофилах. Комплекс антиген-IgE активирует рецепторы FcεRI на клетках, стимулирует синтез интерлейкина (ИЛ) 4 или 13, а далее – IgE [4].

Для профилактики АЗ и инфекций большое значение имеют персистирующая микробная флора и функциональная активность слизистых оболочек. У пациентов с иммунодефицитными состояниями персистирующая патогенная инфекция наблюдается чаще: первичные и вторичные иммунодефициты, онкология, ВИЧ-инфекция, синдром Дауна [1, 5]. Инфекция верхних дыхательных путей может проявляться развитием симптомов риносинусита, назофарингита, ларингита, тонзиллита, трахеита [1, 5].



Микробиом начинает закладываться в трехлетнем возрасте. Этот период имеет ключевое значение для формирования микробиоты во взрослом возрасте [6]. Микробиота кишечника во многом зависит от типа родов, характера вскармливания, приема антибиотиков матерью или младенцем, периода окончания грудного вскармливания из-за изменения режима питания [7]. Микробиота кишечника оказывает влияние на микрофлору слизистых оболочек верхних дыхательных путей, поскольку слизистые оболочки являются единой системой, связанной через гормоны и цитокины. Дисбаланс и патология микробиоты кишечника в раннем детстве признаны факторами риска развития АЗ, сахарного диабета, ожирения и энтероколита [8]. Персистенция условно-патогенной и патогенной микрофлоры на слизистых оболочках контролируется врожденным иммунитетом, большое значение при этом отводится Toll-подобным рецепторам (TLR) [9]. Например, TLR2 и TLR6 распознают липотейхоевую кислоту грамположительных бактерий и активируют иммунокомпетентные клетки. Дисфункция TLR2 приводит к персистенции стафилококковой инфекции на коже и слизистых оболочках, нарушает синтез противомикробных пептидов [10].

По распространенности среди АЗ лидирует аллергический ринит (АР) – 10–24% [11]. Заболевание характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек и развитием ринореи, чихания, зуда, заложенности носа. Чтобы заподозрить АР, достаточно наличия двух из четырех перечисленных выше симптомов.

К сожалению, к врачу обращаются только 45% больных на ранних стадиях АР. Большинство пациентов приходят уже со среднетяжелым или тяжелым АР [11]. Многие пациенты расценивают симптомы АР как острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), поэтому не получают необходимого лечения. У 30–50% больных диагностируется атопическая бронхиальная астма (БА). При БА в 55–85% случаев определяются клинические симптомы АР [12]. У детей с АР в 7–12 лет риск развития БА повышается в семь раз, в 12–20 лет – в четыре раза, в 20–44 года – в три раза [11]. Коморбидность АР с инфекциями изучена недостаточно, обострения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей при АР затрудняют проведение аллерген-специфической иммунотерапии. У детей АР может сочетаться с ОРВИ, гипертрофией аденоидов (ГА), тонзиллофарингитом. При этом сочетание АР с ГА чаще наблюдается в возрасте 3–15 лет [13–15]. В России распространенность АР составляет 10–24% [14]. Согласно данным L. Pereira и соавт., встречаемость ГА достигает 34,46% [16]. ГА связана с увеличением глоточной миндалины, что характерно для детей двух – семи лет [16, 17]. ГА может быть значительной, разграничивается по стадиям и сопровождается развитием воспаления, присоединением инфекций и обострением

аденоидита [15, 17, 18]. В норме у детей к пяти – семи годам основные иммунологические показатели (Т- и В-клетки, иммуноглобулины) сопоставимы с таковыми у взрослых [1].

Нас интересовали изменения врожденного иммунитета у детей с повторными эпизодами ОРВИ и АР и возможность местного иммуномодулирующего влияния на слизистые оболочки верхних дыхательных путей. С этой целью был выбран Имунофан в виде спрея. Данный препарат хорошо зарекомендовал себя в комплексном лечении инфекций респираторного тракта [19].

Цель исследования

Цель настоящего исследования – оценить эффективность локального применения препарата Имунофан в комплексном лечении детей с повторными ОРВИ и АР.

Задачи

Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи:

- 1) оценить клинико-иммунологические особенности врожденного иммунитета у детей с повторными ОРВИ и аллергическим ринитом;
- 2) проанализировать эффективность локального применения препарата Имунофан в комплексном лечении детей с повторными ОРВИ и аллергическим ринитом;
- 3) разработать рекомендации по локальному применению препарата Имунофан в комплексном лечении детей с повторными ОРВИ и аллергическим ринитом.

Материал и методы

Имунофан в форме спрея предназначен для местного применения. В педиатрической практике он разрешен к применению с двух лет.

Имунофан – иммуностимулирующий препарат, содержащий синтетический гексапептид с молекулярной массой 836 D, ближайшим аналогом которого является тимопентин (Timunox, Швейцария).

Применение Имунофана способствует преодолению резистентности к глюкокортикостероидам (ГКС). При этом возможно их совместное использование, что важно при лечении АР.

Имунофан стимулирует нарушенную продукцию тимических гормонов, в том числе сывороточного тимического фактора, а также ИЛ-2, интерферона (ИФН). Иммуномодулирующее действие спрея подтверждено повышением уровня IgA и сывороточного уровня IgA в назальных смывах при ГА [19, 20]. Однако в доступной литературе мы не нашли сообщений о возможности назначения Имунофана в виде спрея детям с повторными ОРВИ и интермиттирующим АР (ИАР).

Критерии включения в исследование:

- дети пяти – семи лет с повторными ОРВИ 6–12 раз в год;



- ИАР легкой степени продолжительностью не более года с момента установления диагноза;
- иммунодисрегуляция, снижение показателей иммунной системы;
- отсутствие противопоказаний к выбранным методам лечения.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов, аутоиммунные заболевания, активная и латентная формы туберкулеза);
- аллергические заболевания (бронхиальная астма, диффузный атопический дерматит, аллергический ринит тяжелой степени, поллиноз в период обострения, полипоз носа второй – четвертой степени);
- антенатальный герпес, активная вирусная инфекция, вызванная цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна – Барр;
- непереносимость отобранных для лечения препаратов;
- получение иммуномодулирующих препаратов в течение шести предыдущих месяцев.

Были отобраны 50 детей, из них 30 мальчиков и 20 девочек, с повторными эпизодами ОРВИ и ИАР. Возраст детей составлял пять – семь лет (средний возраст – $5,7 \pm 0,9$ года). Для выработки алгоритма лечения пациенты были рандомизированы на две группы (группу Ia и группу Ib) по 25 человек в каждой. В обеих группах повторные эпизоды ОРВИ и ИАР легкой степени тяжести диагностированы у всех детей [14, 18].

Группы были сходны по полу, возрасту, выраженности клинических проявлений заболеваний и получали следующее лечение: туалет носа (водно-солевые промывания), левоцетиризин в каплях в дозе 1,25 мг два раза в день (первая ступень), по показаниям добавляли назальные ГКС (мометазон) в возрастных дозах под контролем симптомов АР (вторая ступень). Группе Ib вне острого периода ОРВИ и ИАР дополнительно был назначен Имунофан в виде спрея интраназально в дозе 50 мкг в каждую ноздрю два раза в сутки в течение 15 дней, всего три курса в год с интервалом три месяца вне острого периода ОРВИ и ИАР.

Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

На начало исследования дети наблюдались у педиатра по месту жительства, были проконсультированы лор-врачом для исключения патологии гортани и трахеи. Лечились эпизодически с кратковременным эффектом. Применялись местные антисептики и антибиотики при наличии показаний [18]. Для орошения слизистой оболочки небных миндалин и глотки назначали антисептический препарат гексэтидин в виде полосканий или орошения ротоглотки два раза в сутки на протяжении десяти дней по показаниям. Антибиоти-

ки с учетом чувствительности применяли в период обострения при высевании из зева, носа или миндалин *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Обследование включало лабораторные и инструментальные методы: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (по показаниям), общий анализ мочи, бактериологические посевы на микрофлору и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам со слизистой оболочки зева, миндалин.

Концентрацию сывороточного IgA и IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу Манчини [21].

Интерфероновый статус оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) по стандартной методике с применением тест-систем «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ» (Россия).

Аллергологическое обследование включало сбор аллергологического анамнеза, кожное тестирование с аллергенами при помощи prick-тестов, определение уровня общего и специфических IgE. Prick-тесты со стандартными аллергенами проводили при наличии аллергологического анамнеза (риносинусопатии, аллергического ринита, кожных высыпаний и т.д.) и при повышении уровня общего IgE.

Уровень общего IgE в сыворотке крови определяли стандартным методом ИФА с использованием тест-систем ХЕМА (Россия). Для определения уровня специфических IgE методом ИФА применяли тест-системы ImmunoCAP (HVD) согласно инструкции. Риноцитогرامму и переднюю риноскопию у детей с АР проводили в начале наблюдения, далее – по показаниям.

Клинический анализ крови, исследование уровня общего и специфических IgE осуществляли на начало наблюдения и через 12 месяцев для контроля состояния.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Standart с использованием пакета программ Statistica 6.0. Использованы вариационный, одно- и многофакторный корреляционный виды статистического анализа с определением достоверности по критериям Стьюдента и интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию χ^2 , U-критерию Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На начало наблюдения при анализе результатов клинического и биохимического анализа крови (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза), общего анализа мочи патологии не выявлено.



Персистенция инфекции у детей с повторными эпизодами ОРВИ и ИАР обычно наблюдается в верхних отделах респираторного тракта, что подтверждено данными анализа мазков на микрофлору со слизистых оболочек зева (табл. 1).

Монокультура выделена у 46% детей, два и более возбудителя – у 40%, *Candida albicans* – у 4% детей. У 12% детей роста бактериальной флоры не обнаружено. Количественные показатели колебались от 4×10^4 до 5×10^6 КОЕ/мл. Полученные результаты указывают на персистенцию инфекции на слизистой оболочке зева. Частые ОРВИ вызываются вирусами и являются триггерными факторами усиления аллергического воспаления и развития БА.

В таблице 2 отражены результаты оценки аллергической сенсibilизации у пациентов с повторными ОРВИ и ИАР. Причинно-значимым аллергеном признана пыльца деревьев. В период цветения наблюдались заложенность носа, ринорея и чихание. Сенсibilизация к другим аллергенам зафиксирована у небольшого количества пациентов. Эти аллергены не были признаны причинно-значимыми. Так, у пациентов не отмечалось клинических симптомов при цветении злаков и луговых трав (латентная сенсibilизация). Нужно отметить наличие полисенсibilизации к бытовым аллергенам (шерсти кошки, собаки, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*).

Уровень специфических IgE у детей с повторными ОРВИ и ИАР представлен в табл. 3. Высокий уровень специфических IgE выявлен к пыльце деревьев – причинно-значимому аллергену. Сенсibilизация к другим аллергенам на начало наблюдения не сопровождалась выраженными клиническими симптомами.

В таблице 4 представлены данные о выраженности назальных симптомов и потребности в препаратах. Так, через год наблюдения в группе Iб по сравнению с группой Iа наблюдалось снижение выраженности чихания, заложенности носа и суммарного балла оценки симптомов ($p < 0,05$). Увеличение потребности в препаратах, переход на вторую ступень (назначение мометазона) отмечались у семи (28%) детей группы Iб и десяти (40%) детей группы Iа. Повышение потребности в медикаментах при оценке в баллах не было достоверным. Частота ОРВИ за год наблюдения оказалась ниже в группе Iб ($p < 0,05$).

В таблице 5 показана динамика иммунологических показателей у детей с повторными ОРВИ и ИАР через год наблюдения. В группе Iб показатель сыровоточного IgA, уровень ИФН- α в крови и синтез клетками ИФН- α были выше, а частота ОРВИ ниже, чем в группе Iа ($p < 0,05$). Разница показателей сыровоточного IgG и общего IgE не была достоверной. Количественные показатели высевания *Staphylococcus aureus* со слизистой оболочки зева на начало наблюдения колебались от 4×10^4 до 5×10^6 КОЕ/мл, а через год – от 3×10^3 до 4×10^4 КОЕ/мл в группе Iб и от 5×10^3 до 6×10^5 КОЕ/мл в группе Iа.

Известно, что при вирусных инфекциях воспаление сопровождается Th2-опосредованным локальным цитокиновым штормом (синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО- α , IgE, повышение экспрессии Fc ϵ R1 и Fc ϵ R2), усилением сенсibilизации к аллергенам и формированием аллергического воспаления [22].

Таблица 1. Микрофлора, высеваемая из зева у детей с повторными ОРВИ и ИАР

Показатель	Количество/ % детей (n = 50)
Стафилококки, в том числе <i>Staphylococcus aureus</i>	40/80 40/80
Стрептококки, в том числе:	30/60
■ <i>Streptococcus pneumoniae</i>	10/20
■ <i>Streptococcus viridans</i>	10/20
<i>Neisseria perflava</i>	5/10
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	2/4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/6
<i>Candida albicans</i>	2/4
Рост флоры не обнаружен	6/12

Таблица 2. Аллергическая сенсibilизация у детей с повторными ОРВИ и ИАР (кожное тестирование)

Показатель	Количество/ % случаев (n = 50)
Сенсibilизация к <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> и <i>farinae</i>	4/8
Сенсibilизация к пыльце деревьев	50/100
Сенсibilизация к пыльце злаков	3/6
Сенсibilизация к пыльце сорных трав	5/10
Сенсibilизация к эпидермису кошки	4/8
Сенсibilизация к эпидермису собаки	4/8

Таблица 3. Уровень специфических IgE у детей с повторными ОРВИ и ИАР

Показатель	Уровень IgE, кЕд/л (n = 50)
Сенсibilизация к <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,56–0,70
Сенсibilизация к <i>Dermatophagoides farinae</i>	0,35–0,56
Сенсibilизация к пыльце деревьев (березе, ольхе, лещине)	2,40–8,80
Сенсibilизация к пыльце злаков (тимофеевке, овсянице, еже)	0,35–0,56
Сенсibilизация к эпидермису кошки	0,56–0,90
Сенсibilизация к эпидермису собаки	0,35–0,80



Таблица 4. Оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах через год наблюдения, балл

Показатель	Группа Ia (n = 25)	Группа Ib (n = 25)
Выраженность чихания	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,09*
Выраженность водянистых выделений	1,30 ± 0,25	1,1 ± 0,1
Выраженность заложенности носа	1,5 ± 0,2	1,1 ± 0,1*
Общая сумма баллов выраженности симптомов	2,2 ± 0,3	1,6 ± 0,2*
Потребность в медикаментах	1,9 ± 0,3	1,4 ± 0,1*
Частота ОРВИ в год	7,5 ± 0,9	4,2 ± 0,8*

* $p < 0,05$ – разница достоверна при сравнении результатов групп Ia и Ib.

Таблица 5. Динамика иммунологических показателей у детей с повторными ОРВИ и ИАР через год наблюдения

Показатель	Группа Ia (n = 25)	Группа Ib (n = 25)
IgA, мг/мл	0,8 ± 0,2*	1,2 ± 0,1
IgG, мг/мл	7,6 ± 0,4	7,5 ± 0,5
IgE, МЕ/мл	60–200	70–250
ИФН-α в крови, пкг/мл	2,5 ± 0,9*	4,4 ± 0,6
ИФН-α, вирус-индуцированный синтез, пкг/мл	96 ± 16*	202 ± 56
ИФН-γ, митоген-индуцированный синтез, пкг/мл	146 ± 48	218 ± 52

* $p < 0,05$ при сравнении показателей групп Ia и Ib.

Ранее нами было обследовано 172 пациента с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) и хроническими заболеваниями рото- и носоглотки (хронический риносинусит, хронический тонзиллофарингит). Среди них было 128 (74,4%) женщин и 44 (25,6%) мужчины. Три четверти составили лица трудоспособного возраста – от 30 до 55 лет. Продолжительность заболевания колебалась от года до

двух лет. Больные были проконсультированы аллергологом-иммунологом и оториноларингологом. ПАР легкой степени выявлен у 12,8%, средней степени – у 49,4%, тяжелой степени – у 37,8%. Причинно-значимыми аллергенами признаны *Dermatophagoides pteronyssinus* и *farinae*. Обострение очагов инфекции затрудняло проведение аллерген-специфической иммунотерапии [23]. Из-за риска развития БА разработка алгоритма лечения таких больных является актуальной и социально значимой [22, 24]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что местное назначение Имунофана в виде спрея приводит к снижению частоты повторных ОРВИ в 1,8 раза, персистенции на слизистой оболочке зева *Staphylococcus aureus* и воспаления слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Уменьшению воспаления способствует повышение врожденного иммунитета, а именно уровня ИФН-α и сывороточного уровня IgA. Известно, что антигены стафилококка являются супераллергенами, поэтому уменьшение персистенции на слизистых оболочках зева *Staphylococcus aureus* приводит к снижению аллергенной нагрузки и воспаления. Полученные результаты подтверждают снижение выраженности симптомов АР (ринореи, чихания, заложенности носа). Имунофан спрей безопасен. На фоне его применения побочных реакций не наблюдалось. У детей с повторными ОРВИ диагностируются АЗ, при этом наиболее часто АР и БА [22].

Заключение

Назначение препарата Имунофан интраназально в комплексном лечении детей с повторными эпизодами ОРВИ и ИАР снижает частоту ОРВИ в 1,8 раза, персистенцию бактериальной микрофлоры на слизистых оболочках, а также риск присоединения инфекций и, как следствие, инфекционное воспаление. У обследованных детей отмечено повышение уровня ИФН-α и сывороточного уровня IgA. Такая терапия не ассоциировалась с повышением уровня IgE и развитием аллергических реакций. 🌸

Литература

1. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС АР, 2014.
2. Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения полиоксидония, ликопада и биостима у детей с повторными инфекциями: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Ishizaka K., Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J. Immunol. 1967; 99 (6): 1187–1198.
4. Dullaers M., De Bruyne R., Ramadani F., et al. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129 (3): 635–645.
5. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. Казань, 2001.
6. Derrien M., Alvarez A.S., de Vos W.M. The gut microbiota in the first decade of life. Trends Microbiol. 2019; 27 (12): 997–1010.
7. Zhong H., Penders J., Shi Z., et al. Impact of early events and lifestyle on the gut microbiota and metabolic phenotypes in young school-age children. Microbiome. 2019; 7 (1): 2.



ИМУНОФАН

СОВРЕМЕННЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

Восстанавливает нарушенные показатели
клеточного и гуморального иммунитета

Сокращает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов

Восстанавливает баланс
окислительно-восстановительных реакций организма

Повышает генетическую стабильность клеток



📍 ООО НПП «БИОНОКС»: 111141, Москва,
ул. 1-я Владимирская, д. 34, корп. 1, пом. VI, ком. 1-16

☎ Горячая линия 8 800 777 98 81 🌐 www.imunofan.ru





8. Rutten N.B., Gorissen D.M., Eck A., et al. Long term development of gut microbiota composition in atopic children: impact of probiotics. PLoS One. 2015; 10 (9): e0137681.
9. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
10. Снарская Е.С. Некоторые клинико-иммунологические аспекты патогенеза атопического дерматита и роль толл-подобных рецепторов. Лечащий врач. 2012; 4: 109–110.
11. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. К вопросу о сезонном аллергическом рините. Практическая аллергология. 2023; 1: 8–14.
12. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2007.
13. Куропатникова Е.А. Аллергический ринит у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017; 3 (50): 5–17.
14. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2020 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
15. Туровская А.А., Костина Е.М., Трушина Е.Ю., Орлова Е.А. Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов: взаимосвязь, современный взгляд на диагностику и терапию. Практическая аллергология. 2023; 1: 56–60.
16. Pereira L., Monyror J., Almeida F., et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Rev. 2018; 38: 101–112.
17. Клинические рекомендации. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. 2021 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1.
18. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. 2016 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1.
19. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Имунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (12): 12–18.
20. Кузнецова Р.Н. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения Имунофана в лечении хронического аденоидита у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
21. Mancini S., Iacovoni R., Fierimonte V., et al. Evaluation of serum IgG sub-classes in children with recurrent respiratory infections. Minerva Pediatr. 1996; 48 (3): 79–83.
22. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей. РМЖ. 2015; 22: 1307–1309.
23. Маркова Т.П., Булкина О.З. Профилактика и лечение аллергического ринита. РМЖ. 2011; 7: 462–468.
24. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

Allergic Rhinitis and Comorbidity with Infections

T.P. Markova, MD, PhD, Prof.¹, D.G. Chuvirov, PhD^{1,2}, L.G. Yarilina, PhD¹, A.G. Chuvirova^{1,2}, M.B. Shadyzheva¹, S.S. Arshinova, PhD²

¹ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency

² State Scientific Center 'Institute of Immunology' of the Federal Medical-Biological Agency

Contact person: Tatyana P. Markova, logot12@list.ru

The article presents the results of examination of children with repeated respiratory infections (ARVI) 6–12 times a year and allergic rhinitis of mild severity. 50 children (30 boys and 20 girls) aged 5–7 years (mean age 5.7 ± 0.9) were randomized into two groups, similar in gender, age and clinical manifestations. Children received standard therapy (wave-salt nasal washes, antiseptics, levocetiresin). 25 children (group Ib) received an additional immunofan intranasally (spray) with courses without acute period of respiratory viral infections and allergic rhinitis. When prescribing Imunofan, the serum immunoglobulin A, interferons α levels were higher during the year, and the persistence of Staphylococcus aureus on the oropharyngeal mucosa was lower than in untreated with Imunofan children. The frequency of ARVI decreased by 1.8 times and the inflammation of the mucous membranes of the upper respiratory tract decreased. There was no increase in immunoglobulin E level and allergic reactions in the children.

Key words: ARVI, intermittent allergic rhinitis, Staphylococcus aureus, synthesis of interferons α and γ, general immunoglobulin E, specific immunoglobulins E, serum immunoglobulin A, Imunofan

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников

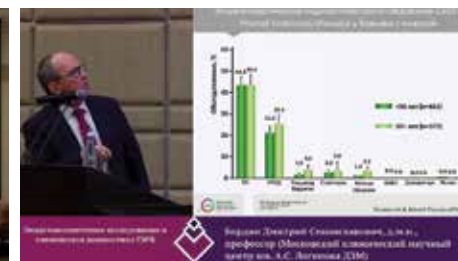


Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

² Морозовская детская городская клиническая больница

³ Научно-исследовательский клинический институт детства

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

⁵ Ярославский государственный медицинский университет

Возможности ранней персонифицированной диагностики аллергического ринита у детей

П.В. Бережанский, к.м.н.¹⁻⁴, Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф.¹, А.Б. Малахов, к.м.н.²⁻⁴, И.М. Фарбер, к.м.н.⁴, А.В. Полянская, к.м.н.⁴, Л.Б. Шубин, к.м.н.⁵

Адрес для переписки: Павел Вячеславович Бережанский, p.berezhanskiy@mail.ru

Для цитирования: Бережанский П.В., Татаурщикова Н.С., Малахов А.Б. и др. Возможности ранней персонифицированной диагностики аллергического ринита у детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-16-22

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте и встречается у 25–30% детей. Растет количество случаев поздно диагностируемого АР, так как от момента дебюта заболевания до постановки диагноза может проходить длительный срок, а также современные методы диагностики не всегда являются достоверными у детей, особенно раннего возраста, ввиду ряда особенностей и широкой вариации при других патологиях.

Цель исследования – проанализировать эффективность предложенного подхода ранней диагностики аллергического ринита у детей на примере Одинцовского городского округа.

Материал и методы. Проведено статистическое ретроспективное исследование за 2017–2021 гг. показателей работы поликлиники с оценкой динамики численности детей с установленным диагнозом АР. Предложена модель ранней диагностики АР на амбулаторном этапе, включающая оценку показателей риноцитограммы, общего анализа крови (эозинофилия) и капилляроскопии. В исследовании приняли участие 4276 детей от нуля до 17 лет.

Результаты. Отмечается ежегодный рост превалентности АР в г. Одинцове: в 2017 г. 1,31% детей имели диагноз АР, в 2018 г. – 1,32%, в 2019 г. – 1,37%, в 2020 г. – 1,55%. Из основной группы 22 детям был верифицирован диагноз АР (27,8% от всех впервые установленных диагнозов). Учитывая возрастные периоды, наибольшее количество установленных диагнозов АР в основной группе было в подгруппе 13 лет и старше – девять детей (четыре мальчика и пять девочек).

Включение в диагностический алгоритм АР раннего диагностического этапа на примере г. Одинцова показало высокий диагностический потенциал до проведения классического алгоритма диагностики, а экстраполирование данной модели на популяционное клиническое исследование имеет высокий социально-экономический потенциал.

Ключевые слова: аллергический ринит, ранняя диагностика, капилляроскопия, риноцитограмма, заболеваемость, аллергические заболевания



Введение

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей, однако по-прежнему часто наблюдается гиподиагностика и, как следствие, некорректная и поздняя терапия [1, 2].

Несмотря на то что АР не является жизнеугрожающим состоянием, поздняя диагностика, недостаточный контроль над симптомами приводят к выраженному снижению качества жизни пациентов [3]. Поздно верифицированный АР более чем в 50% случаев является важнейшим фактором риска развития бронхиальной астмы [4].

Важность стандартизованного подхода к диагностике АР, основанного на данных доказательной медицины, подчеркивается в отечественных и зарубежных рекомендательных документах [5, 6]. Изучение новых направлений диагностики и улучшение их качества имеют важное клиническое приложение для влияния на качество жизни пациентов и снижения социально-экономического бремени [7–9].

Благодаря новым знаниям о патогенезе АР и развитию новых медицинских технологий в последнее время был достигнут значительный прогресс в диагностике АР, но он по-прежнему включает в себя комбинированную оценку анамнеза, сенсибилизации с проведением провокационного теста и уровня оксида азота с использованием микрочипов [10]. В настоящее время методы диагностики АР сосредоточены на клинических проявлениях и обнаружении специфической сенсибилизации. В практической медицине только разрабатываются методы ранней диагностики и прогнозирования риска развития АР. Поиск новых методов и стандартизации ранней диагностики является перспективным направлением для терапевтических и прогностических целей [11].

А.М. Malby Schoos и соавт. предлагают использовать оценочные шкалы для расчета общих коэффициентов шансов реализации АР и бронхиальной астмы в различные возрастные промежутки – шесть-семь и 12 лет [12].

Постановка диагноза АР строится на детальном анализе анамнеза, осмотра, клинических симптомов, а также результатов аллергологического обследования больных [13–15].

Разработка новых стандартизованных методик диагностики и применение превентивного терапевтического подхода в аспекте медикаментозной терапии у детей позволят выявлять АР на более ранних сроках, контролировать его и опосредованно повлиять на заболеваемость бронхиальной астмой [16]. Важным является персонализированный подход к диагностике, профилактике и лечению АР, а также к определению отдельных фенотипов АР на ранних этапах [17].

Ранняя постановка диагноза АР и правильное лечение значительно улучшат качество жизни пациентов, что было доказано в большом метаанализе, проведенном J. Hahn-Pedersen и соавт. [18].

Особенно трудной задачей является постановка диагноза АР у детей раннего возраста. В возрасте до трех лет часто происходит смена пищевых аллергенов на ингаляционные при отсутствии видимой клинической картины на фоне уже имеющегося минимального аллергического воспаления [19].

В настоящее время ведется активный поиск новых методик диагностики АР у детей, например, М.Н. Пономарева и соавт. предлагают у детей с соответствующим фенотипом рассчитывать индекс аллергизации [20]. Есть работы, посвященные оценке копий митохондриальной ДНК (mtDNA-CN) и рисков реализации АР [21]. Известен способ ранней диагностики заболеваний аллергического генеза у детей, предложенный Т.В. Виноградовой, основанный на оценке фазовых состояний рецепторов В-лимфоцитов [22]. Все предлагаемые новые способы являются отдельными методами, они не включены в комплексную диагностическую модель АР у детей и сложны в реализации.

Таким образом, в настоящее время наблюдаются гиподиагностика и отсутствие концепции ранней диагностики АР в составе комплексного диагностического алгоритма АР у детей. С учетом высокой распространенности заболевания и высокого социально-экономического бремени АР как для отдельного пациента, так и для всего общества разработка доступных методов ранней диагностики АР у детей для широкого популяционного внедрения является востребованной и актуальной во всех возрастных группах.

Цель исследования – проанализировать эффективность предложенного подхода к ранней диагностике аллергического ринита у детей на примере Одинцовского городского округа.

Материал и методы

Работа выполнена на базе детского поликлинического отделения ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница». Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета при ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗМ (от 23.12.2021 № 5).

В условиях поликлиники была проведена оценка эффективности предложенного этапа ранней диагностики АР в амбулаторном звене. Сравнительной оценки не проводилось, так как в настоящее время в клинических рекомендациях отсутствует этап ранней диагностики АР. Было также проведено статистическое ретроспективное исследование с 2017 по 2021 г. показателей работы поликлиники, а именно: общее количество прикрепленного детского населения в возрасте от нуля до 17 лет, динамика численности прикрепленного населения по годам, общее количество и динамика численности детей с установленным диагнозом АР и находящихся на диспансерном учете по кодам J30.1, J30.2, J30.3, J30.4 Международной классификации болезней десятого пересмотра, гендерно-возрастной состав групп детей с АР.



Данные для проведения анализа были получены из основных годовых статистических отчетов по форме № 030-ПО/о-17 «Сведения о профилактических медицинских осмотрах несовершеннолетних» (приказ Минздрава России от 10.08.2017 № 514), форме № 030-Д/с/о-13 «Сведения о диспансеризации несовершеннолетних» (приказ Минздрава России от 15.02.2013 № 72н, приложение 3, приказ Минздрава России от 16.05.2019 № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»).

Предложенная ранее модель скринингового каскада для выявления управляемых факторов риска у детей от нуля до 17 лет является частью маршрута оказания медицинской помощи детям с выявленными факторами риска [23]. Все дети, получившие положительное заключение на скрининговом этапе, были маршрутизированы на этап ранней диагностики. Именно такая маршрутизация является более эффективной, так как на диагностический этап попадают не все дети, а только дети, имеющие риск развития АР в конкретном возрасте.

Ранняя диагностика является частью трехэтапной модели диагностики АР, включающей также этапы расширенной и углубленной диагностики.

На этапе ранней диагностики всем детям было проведено комплексное обследование, включающее оценку показателей риноцитогаммы, общего анализа крови (эозинофилия) и капилляроскопии. При положительном заключении, которое соответствует течению АР, всех трех методов исследования пациентам верифицировался диагноз АР, при положительном результате одного или двух методов пациенты направлялись на следующий этап расширенной диагностики. Детям с отрицательными результатами всех методов исследования было рекомендовано проведение скрининга в следующем возрастном периоде, но предварительно, учитывая наличие у детей данной группы факторов риска формирования АР, всем было проведено исследование оценки риска формирования АР, согласно запатентованной методике (патент RU от 05.02.2021 2760395 С1 «Способ прогнозирования формирования аллергического ринита у детей с отягощенным аллергоанамнезом», Бережанский П.В., Бережанская Ю.С.). Оценка риска развития АР осуществляется при помощи компьютерной капилляроскопии ногтевого ложа. При проведении капилляроскопии определяются следующие параметры: артериоло-венулярный коэффициент (АВК), коэффициент продольной деформации капилляров (КПДК), диаметр венул, расстояние между артериальной и венулярной частями капилляров, длина периваскулярной зоны – и при получении четырех и более отклонений значений показателей микроциркуляторного русла, а именно: снижение артериоло-венулярного коэффициента от 0,32 и менее, увеличение

коэффициента продольной деформации капилляров от 2,1 и более, увеличение диаметра венул от 53,6 мкм и более, уменьшение расстояния между артериальной и венулярной частями капилляров от 13,2 мкм и менее, увеличение длины периваскулярной зоны от 104,3 мкм и более – прогнозируют формирование аллергического ринита.

На основании результатов проведенного исследования по оценке риска развития АР все дети были распределены на две группы – имеющие высокий или низкий риск развития АР. Детям, имеющим высокий риск развития АР, были рекомендованы мероприятия, направленные на снижение риска реализации АР и воздействия факторов рисков.

Оценка риноцитогаммы подразумевает определение количественных показателей таких клеток, как лимфоциты, эозинофилы, эритроциты, нейтрофилы, клетки эпителия, макрофаги, а также дрожжевых грибов, микрофлоры.

Забор риноцитогаммы осуществлялся в соответствии с определенными правилами: за двое суток до забора анализа прекращалось применение различных мазей внутри и снаружи носа, а также использование капель и спреев, содержащих в своем составе антибактериальные компоненты и кортикостероиды. За пять дней до проведения забора материала прекращался прием антибиотиков. Для проведения забора материала пациент немного отклонял голову назад, врач/медсестра при помощи ватной палочки брали требуемое количество материала из двух носовых ходов для исследования.

Основным критерием для уточнения аллергонаторожности является увеличение количества эозинофилов. Нормой у детей до одного года считается 1–5% от общего количества лейкоцитов, от года до трех лет – 7%, старше трех лет – до 10%. Показатель, превышающий норму, расценивался как положительный результат.

Оценка других показателей проводилась в качестве дифференциальной диагностики между хроническими и острыми воспалительными заболеваниями.

Пациентам проводился общий (клинический) анализ крови с целью выявления возможного повышения эозинофилов или маркеров бактериального воспаления с целью дифференциальной диагностики с другой патологией или выявления осложнений для определения тактики терапии. В норме эозинофилы составляют 1–5% от общего числа лейкоцитов. В аспекте ранней диагностики результат, превышающий норму, считался положительным.

Взятие крови осуществлялось натощак, в утренние часы, после 15-минутного отдыха.

За два дня до взятия анализа был исключен прием медикаментов, влияющих на эозинофилию (прием антигистаминных средств системного действия, антагонистов лейкотриеновых рецепторов и глюкокортикоидов системного действия). Повышение уровня маркеров бактериального воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) служит пово-



Алгоритм ранней диагностики аллергического ринита у детей

дом для поиска очага инфекционного воспаления, в первую очередь острого риносинусита.

Проведение капилляроскопии осуществляется с использованием капилляроскопа следующим образом: у пациента после 15-минутного отдыха после ходьбы третий или четвертый палец ноги или пальцы рук располагают под объективом компьютерного капилляроскопа. Нога или рука располагается на мягкой подставке, которая не оказывает давления на конечность, в свободном положении. При помощи осветительной системы, состоящей из светодиодов красного и зеленого цвета в соотношении 1:2, создается световое пятно в области ногтевого ложа. На околоногтевой валик наносится одна капля иммерсионного масла. Затем ногтевое ложе вводится в фокус капилляроскопа для получения четкого изображения на экране монитора, получаемого путем передачи изображения на ПЗС-матрицу цветной видеокамеры, сигнал с которой поступает на видеомонтажный комплекс, а затем в компьютер. После этого происходит оценка капилляров кутикулы пальца по ряду параметров с помощью компьютерной программы. АВК определялся соотношением идущих параллельно (артериальной или венозной) частей капилляров и рассчитывался по формуле:

$$АВК = Da (i_1, i_2) / Dв (i_1, i_2),$$

где Da – диаметр артериальной части капилляров, мкм;

$Dв$ – диаметр венозной части капилляров, мкм;

i_1 и i_2 – количество измерения идущих параллельно частей капилляров.

КПДК представлял собой отношение диаметра измененного участка капилляра к диаметру расши-

ренной или суженной его части и рассчитывался по формуле:

$$КПДК = D_1 / D_2,$$

где D_1 – неизменный участок капилляра, мкм;

D_2 – измененный участок капилляра, мкм.

Линейные показатели терминального отдела микроциркуляторного русла определялись путем калибровки пиксельного расстояния полученных изображений с идентичным расстоянием на микролинейке. Статистическая и эпидемиологическая обработка материалов проводилась посредством программ MedCalc®, эпидемиологического пакета EpiInfo, ReviewManager 5.3.5 и пакета компьютерных программ Stata/MP 14.0.

Результаты и их обсуждение

В г. Одинцове в 2021 г. скрининг факторов риска из 62 458 детей был проведен 39 852 детям в возрасте от нуля до 17 лет (63,81%). Согласно результатам проведенного скрининга, часть детей не имели факторов риска развития АР, и им было рекомендовано проведение скрининга в следующий возрастной период. Часть детей, имеющих положительный результат по результатам скрининга, были направлены на раннюю диагностику к педиатру или врачу общей практики. Из всех детей, прошедших скрининг, 4276 попали на этап ранней диагностики: до пяти лет – 952 ребенка, с шести до семи лет – 783, с восьми до 12 лет – 1476 детей, с 13 лет и старше – 1065. При оценке половой принадлежности выявлено, что 2907 (68%) детей были мужского пола, 1369 (32%) – женского пола. На этап ранней диагностики после скрининга пришли 4243 (99,2%) ребенка, 33 (0,8%) были исключе-



ны из исследования. Всем детям проводился комплекс исследований, но для оценки эффективности предложенного метода на этапе ранней диагностики пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа (n = 100) проходила диагностику по предложенной концепции, группа сравнения (n = 100) проходила осмотр по стандартизированной методике. Стандартная методика включала оценку жалоб и показателей общего анализа крови педиатром или врачом общей практики, по результатам которой решался вопрос о дальнейшей маршрутизации пациента к оториноларингологу или аллергологу-иммунологу. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту.

На рисунке представлен алгоритм ранней диагностики аллергического ринита на амбулаторном этапе. На данном этапе для верификации диагноза АР требуется получение положительных результатов по всем трем предлагаемым методам исследования – эозинофилия в риноцитограмме и общем анализе крови, а также положительное заключение по результатам капилляроскопии.

Все дети, прошедшие этап ранней диагностики, разделены на три группы: первая группа – с положительными результатами при проведении всех методов исследования, данной группе пациентов верифицировался диагноз АР, вторая группа – с положительными результатами одного или двух исследований, данная группа пациентов маршрутизировалась на этап расширенной диагностики, третья группа – с отрицательными результатами при проведении всех методов исследования, данная группа пациентов направлялась на скрининг в следующем возрастном периоде.

Всем пациентам из третьей группы было рекомендовано проведение скрининга в следующем возрастном периоде и исследования риска реализации АР запатентованным методом оценки прогностических критериев на основании изменений в микроциркуляторном русле. Высокая степень риска развития АР в своей основе имеет не только факт воздействия факторов риска, но и определенные патоморфологические изменения в микроциркуляторном русле, которые предрасполагают к реализации АР. С точки зрения нашего подхода данная группа пациентов может относиться к группе со скрытой патологией

или с минимальными проявлениями АР, реализующимися на фоне течения ОРИ, которые являются триггерами запуска каскада минимального персистирующего воспаления и АР.

Результатом этапа ранней диагностики была верификация диагноза АР у 22 детей из основной группы (27,8% от всех впервые установленных диагнозов), тогда как из группы сравнения только одному ребенку был установлен АР.

С учетом возрастного периода наибольшее количество установленных диагнозов АР в основной группе было в группе 13 лет и старше – девять детей (четыре мальчика и пять девочек), в группе с восьми до 12 лет диагноз был установлен у семи детей (четыре мальчика и три девочки), в группе с шести до семи лет – у четырех детей (три мальчика и одна девочка), в группе до пяти лет – у двух детей (двух мальчиков). В группе сравнения диагноз был установлен одному ребенку в возрастной группе от восьми до 12 лет.

У 3387 детей на этапе ранней диагностики все проведенные исследования были отрицательными, и данным детям было рекомендовано проведение скрининга в следующем возрастном периоде. Таким образом, на следующий этап расширенной диагностики были маршрутизированы 856 детей.

При проведении ретроспективного анализа по количеству впервые установленных диагнозов АР за 2017–2021 гг. выявлена тенденция ежегодного увеличения количества пациентов с АР при увеличении численности детского населения (таблица).

При этом диагноз АР был установлен всем детям за 2017–2021 гг. на этапе стандартной (расширенной) диагностики. Если принять во внимание полученные данные за 2021 г. по предложенной нами методике верификации АР и экстраполировать их на данные ретроспективного анализа, то в 2017 г. из 67 детей у 19 диагноз был бы установлен на этапе ранней диагностики, в 2018 г. – у 17 детей, в 2019 г. – у 21 ребенка, в 2020 г. – у 24 детей. Таким образом, почти у трети пациентов диагноз АР можно было установить на этапе ранней диагностики после проведения скрининговых методов оценки управляемых факторов риска в разных возрастных периодах.

Для иллюстрации актуальности и эффективности ранней диагностики при популяционном исследовании в предыдущих работах нами был проведен

Количество детского населения от нуля до 17 лет, проживающего в г. Одинцове и имеющего диагноз «аллергический ринит»

Год	Количество детей, прикрепленных к ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»	Динамика численности населения	Впервые выставленный диагноз «аллергический ринит»	Итого с диагнозом «аллергический ринит»
2017	52 251	+1795	67	687
2018	54 272	+2021	58	716
2019	57 659	+3387	72	788
2020	61 204	+3545	84	946
2021	62 458	+1254	79 (+6)	984



многоцентральной метаанализ, включающий пять регионов Центрального федерального округа. Было установлено, что в г. Владимире – 2,6%, в г. Вологде – 2,66%, в г. Одинцове – 1,55%, в г. Твери – 1,46%, в г. Ярославле – 2,4% детей имели диагноз АР. При оценке статистических данных за последние пять лет выявлено, что превалентность ежегодно увеличилась на всех изучаемых территориях на 0,05–0,20%, например, в г. Одинцове в 2017 г. 1,31% детей имели диагноз АР, в 2018 г. – 1,32%, в 2019 г. – 1,37%, в 2020 г. – 1,55%. Впервые установленный диагноз АР в 2021 г. – 0,07% детей, проживающих в г. Владимире, в г. Вологде – 0,18% детей, в г. Одинцове – 0,13% детей, в г. Твери – 0,03% и 0,07%, проживающих в г. Ярославле, в совокупности это 281 ребенок. Таким образом, в 2021 г. до 84 детей (30% от всех впервые установленных диагнозов АР) могли бы получить диагноз на этапе ранней диагностики и начать своевременную профилактику и медикаментозную терапию. Данные представлены по результатам анализа отчетных статистических форм без учета проведения предварительного скринингового каскада, что значительно повысило бы качество диагностики АР в популяции [24].

Заключение

Дополнительные диагностические критерии ранней диагностики АР, включающие единовремен-

ную оценку показателей риноцитогаммы, общего анализа крови (наличие эозинофилии) и микроциркуляторного русла у детей, имеющих факторы риска развития АР в конкретном возрастном периоде (патент RU 2760395 С1 «Способ прогнозирования формирования аллергического ринита у детей с отягощенным аллергоанамнезом», Бережанский П.В., Бережанская Ю.С.), позволяют в 28% случаев устанавливать диагноз АР на раннем этапе в условиях амбулаторно-поликлинического звена, что снизит экономическое бремя на дальнейшие диагностические процедуры, уменьшит количество обращений к узким специалистам, позволит сформировать группу риска по АР и направить этих лиц на скрининг в следующем возрастном периоде, а также позволит своевременно начать адекватное медикаментозное лечение пациентов, что существенно улучшит качество жизни данной группы пациентов и снизит социально-экономические потери.

Таким образом, включение в диагностический алгоритм АР раннего диагностического этапа на примере г. Одинцова показало высокий диагностический потенциал до проведения классического алгоритма диагностики, а экстраполирование данной модели на популяционное клиническое исследование имеет высокий социально-экономический потенциал. 🍌

Литература

1. Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А. Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению. РМЖ. 2018; 9: 22–28.
2. Bousquet J, Schunemann H.J., Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015; 70 (11): 1372–1392.
3. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 532–536.
4. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С. Распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди городских детей дошкольного возраста: результаты одномоментного исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 2: 72–77.
5. Scadding G.K., Scadding G., Mirakian R., et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (7): 856–889.
6. Tataurschikova N.S., Berezhanisky P.V. Some features of the key phenotypes of allergic rhinitis among children in a metropolis. *Advanced Technologies for Sustainable Development of Urban Green Infrastructure. Proceedings of Smart and Sustainable Cities 2020*. 2021: 202–208.
7. Wise S.K., Lin Y., Toskala E., Orlandi R.R. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8 (2): 108–352.
8. Cipriani F., Tripodi S., Panetta V., et al. Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: a longitudinal multicenter study of a patient cohort. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2019; 30 (3): 325–334.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. *Краткий обзор клинических рекомендаций. Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 272–282.
10. Wang X., Du K., She W., et al. Recent advances in the diagnosis of allergic rhinitis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2018; 14 (11): 957–964.
11. Pu X., Wang X., Chen Y., et al. Application of proteomics in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022; 36 (2): 153–157.
12. Malby Schoos A.M., Chawes B.L., Bonnelykke K., et al. Increasing severity of early-onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy*. 2022; 77 (4): 1254–1262.



13. Okubo K., Kurono Y., Ichimura K., et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol. Int.* 2017; 66 (2): 205–219.
14. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. М.: Союз педиатров России, 2016.
15. Hagemann J., Onorato G.L., Jutel M., et al. Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: an ARIA-EAACI-GA² LEN consensus. *Allergy*. 2021; 76 (8): 2354–2366.
16. Xin Y., Zhang Y., Lin Y. Progress in diagnosis and treatment of children allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015; 29 (5): 400–403.
17. Incorvaia C., Cavaliere C., Frati F., Masieri S. Allergic rhinitis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2018; 32 (1 Suppl. 1): 61–66.
18. Hahn-Pedersen J., Boxall N., Maier W., et al. Systematic literature review assessing data on the burden of allergic rhinitis from a cost and quality of life perspective. *Value Health*. 2014; 17 (7): A602.
19. Otsuka H., Otsuka K., Matsune S., Okubo K. Assessing the onset of allergic rhinitis by nasal cytology and immunoglobulin E antibody levels in children. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2018; 32 (1): 16–22.
20. Пономарева М.Н., Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М. и др. Способ ранней диагностики аллергического ринита у детей с затрудненным носовым дыханием с гипертрофией глоточной миндалины в амбулаторных условиях. Патент Ru от 21.12.2022 2786478.
21. Yuan H., Su J., Wang S., et al. A model to predict a risk of allergic rhinitis based on mitochondrial DNA copy number. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022; 279 (10): 4997–5008.
22. Виноградова Т.В. Способ ранней диагностики заболеваний аллергического генеза у детей. Патент RU 2029937 от 04.09.1991.
23. Бережанский П.В., Фадеев А.В., Шубин Л.Б. Медико-социальные подходы по совершенствованию системы ранней диагностики и профилактики аллергического ринита на региональном уровне. *Вестник Авиценны*. 2022; 24 (4): 452–462.
24. Бережанский П.В., Татаурщикова Н.С., Мельникова И.М. и др. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих в Центральном федеральном округе (метаанализ). *Эффективная фармакотерапия*. 2022; 18 (48): 8–17.

Possibilities of Early Personalized Diagnosis of Allergic Rhinitis in Children

P.V. Berezanskiy, PhD¹⁻⁴, N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof.¹, A.B. Malakhov, PhD²⁻⁴, I.M. Farber, PhD⁴, A.V. Polyanskaya, PhD⁴, L.B. Shubin, PhD⁵

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

² Morozov Children's City Clinical Hospital

³ Research Clinical Institute of Childhood

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

⁵ Yaroslavl State Medical University

Contact person: Pavel V. Berezanskiy, p.berezanskiy@mail.ru

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in childhood and occurs in 25–30% of children. The number of late-diagnosed AR is growing, since it can take a long time from the onset of the disease to diagnosis, and modern diagnostic methods are not always reliable in children, especially at an early age, due to a number of features and wide variation in other pathologies.

The aim of the study is to analyze the effectiveness of the proposed approach for the early diagnosis of allergic rhinitis in children, using the example of the Odintsovo urban district.

Material and methods. A statistical retrospective study was conducted for 2017–2021 of the outpatient clinic performance indicators with an assessment of the dynamics of the number of children diagnosed with AR. A model for the early diagnosis of AR at the outpatient stage, including the assessment of rhinocytogram, complete blood count (eosinophilia) and capillaroscopy, is proposed. The study involved 4276 children from 0 to 17 years old.

Results. There is an annual increase in the prevalence of AR in Odintsovo in 2017 – 1.31% of children were diagnosed with AR, in 2018 – 1.32%, in 2019 – 1.37%, in 2020 – 1.55%. Of the main group, 22 children were diagnosed with AR (27.8% of all newly diagnosed diagnoses). Taking into account the age period, the largest number of established AR diagnoses in the main group was in the group of children aged 13 years and older – 9 children (4 boys and 5 girls).

The inclusion of an early diagnostic stage in the AR diagnostic algorithm, using the example of the city of Odintsovo, showed a high diagnostic potential before the classical diagnostic algorithm was carried out, and the extrapolation of this model to a population-based clinical study has a high socio-economic potential.

Key words: allergic rhinitis, early diagnosis, capillaroscopy, rhinocytogram, morbidity, allergic diseases

Уважаемые коллеги и друзья!

Приглашаем вас принять участие в работе

**IV съезда Ассоциации интервенционного лечения боли (АИЛБ),
III съезда Национального общества нейромодуляции в России (НОНР)
25–26 ноября 2023 года в Москве.**

- **Важные даты:** Прием заявок на доклады — до **04 сентября 2023 года**
Предварительная регистрация на сайте — до **20 ноября 2023 года**
Регистрация на месте — **25–26 ноября 2023 года**
Научная программа — **25–26 ноября 2023 года**
- **Место проведения съезда:** ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России
Конгресс-центр (вход с ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16).
- **Формат мероприятия** — аудиторный.
- **Целевая аудитория съезда** — врачи из всех регионов Российской Федерации:
анестезиологи-реаниматологи, неврологи, нейрохирурги, травматологи-ортопеды, ревматологи,
стоматологи, челюстно-лицевые хирурги, врачи общей практики, терапевты, интервенционные радиологи.
Ожидаемое количество участников — до 300 врачей.
Ожидается участие в съезде спикеров из Казахстана, Армении, Индии, Израиля, Ирландии, США.
- **Ключевые темы:**
 - Организационные аспекты медицины боли
 - Новое в патофизиологии и фармакотерапии боли
 - Диагностика и дифференциальная диагностика у пациентов с хронической болью
 - Физическая терапия пациентов с хронической болью, немедикаментозные и альтернативные методы лечения
 - Головная, лицевая боль, боль в шее
 - Боль в спине и крупных суставах
 - Хроническая тазовая боль
 - «Трудные» болевые синдромы (постинсультная, параплегическая, ишемическая, постгерпетическая боль, хроническая боль у детей)
 - Лечение онкологической боли и боли в конце жизни
 - Хроническая послеоперационная боль
 - Технологии навигации при проведении интервенционных противоболевых процедур
 - Минимально-инвазивная хирургия боли
 - Нейромодуляция боли

Участие в работе съезда — бесплатное.

**Подробную информацию о вариантах и условиях участия в работе съезда
вы можете найти на нашем сайте: www.scaf-spb.ru**

- **Технический комитет съезда:**
ООО «Семинары, Конференции и Форумы»
телефоны: +7-812-943-36-62, +7-812-339-89-70
e-mail: conference@scaf-spb.ru
сайт: www.scaf-spb.ru



¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

² Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства

Ларинготрахеит – междисциплинарная проблема

А.Г. Чувирова^{1,2}, М.Н. Ярцев, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Анастасия Геннадьевна Чувирова, anastasia.chouvirova@gmail.com

Для цитирования: Чувирова А.Г., Ярцев М.Н. Ларинготрахеит – междисциплинарная проблема. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 24–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-24-31

В статье представлены современные данные об иммунодиагностике у 80 детей с повторными острым обструктивным ларинготрахеитом (ООЛТ) и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), из них 46 мальчиков и 34 девочки, в возрасте от трех до девяти лет, из них 62 в возрасте от трех до шести лет, 18 – от семи до девяти лет, которые были обследованы вне периода обострения и лечения. Частота случаев ООЛТ колебалась от трех до восьми раз в год, ОРВИ – от шести до 12 раз. У 40 детей (группа I) собран аллергологический анамнез, повышены обций и специфические иммуноглобулины E (IgE), диагностированы аллергический ринит, атопический дерматит, аденоиды первой и второй степени. У других 40 детей (группа II) выявлены хронический тонзиллит, хронический фарингит, аденоиды первой и второй степени. У детей в возрасте трех – шести лет с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ снижен сывороточный уровень IgG и IgA. Количество CD3⁺, CD4⁺-клеток было снижено у 15–20% детей разного возраста, повышена экспрессия Toll-подобных рецепторов (TLR) 2 и 4, CD119 на CD14⁺-клетках, однако снижен синтез интерферона γ , что указывает на иммунодисрегуляцию. Указанные изменения не определены в группе сравнения без ООЛТ, с частотой ОРВИ три – пять раз в год. У 50% пациентов с повторными ООЛТ и ОРВИ выявлены аллергические заболевания, что позволяет своевременно проводить дифференцированное лечение в группах I и II.

Ключевые слова: иммунодисрегуляция, повторный ларинготрахеит, острая респираторная вирусная инфекция, T-клетки, синтез интерферонов α и γ , специфические иммуноглобулины E

Введение

Коморбидность с респираторными вирусными инфекциями у часто болеющих детей, развитие острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ) (код J05.0 по Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10)) – актуальная междисциплинарная проблема педиатрии, оториноларингологии, аллергологии и иммунологии. У детей присоединение стеноза гортани при ООЛТ и других осложнениях может принимать жизнеугрожающее течение, что требует оказания скорой и неотложной медицинской помощи. Острый обструктивный ларингит в сочетании со стенозом опасен и чаще встречается у детей в возрасте от года до трех лет. Ведущая роль в его развитии принадлежит анатомо-физиологическим особенностям респираторного тракта ребенка, вирусам (гриппа, парагриппа, аденовирусам, респираторно-синцитиальным вирусам, бокавирусам, вирусно-вирусным ассоциациям), способствующим формированию воспаления

в подскладочном отделе гортани, что сопровождается лающим кашлем и стенотическим дыханием [1–4]. Повторная обструкция верхних дыхательных путей встречается у 20–40% детей. У большинства эпизоды повторного ООЛТ разрешаются до семилетнего возраста [3, 5, 6]. Ларингит может сочетаться с трахеитом и бронхитом с обструктивным компонентом, а также с развитием бронхиальной астмы (БА) [6].

ООЛТ без симптомов стеноза гортани соответствует ООЛТ первой степени (компенсированный), но при респираторных инфекциях риск развития стеноза гортани сохраняется [1, 2, 7–9]. Риск формирования БА увеличивается при сочетании повышенного уровня иммуноглобулина E (IgE), сенсибилизации к пищевым, ингаляционным и бытовым аллергенам, наличии сопутствующих заболеваний, таких как сезонный и круглогодичный аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД), а также при отягощенном семей-



ном анамнезе в отношении аллергических заболеваний, особенно по материнской линии [2, 10]. В ряде исследований показано, что у детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями, вызванными, в частности, респираторно-синцитиальным вирусом, сопровождается повышением уровня лейкотриенов, что коррелирует с выраженностью кашля и обструкции [11, 12]. Ларинготрахеиту свойственны грубый кашель и осиплость голоса, могут отсутствовать признаки стеноза гортани и дыхательной недостаточности. Однако риск присоединения стеноза сохраняется. ОРВИ могут сопровождаться острым назофарингитом, острым фарингитом, острым ларингитом, острым трахеитом, острым ларинготрахеитом и острым ларингофарингитом. Симптомы ОРВИ в среднем продолжаются до 10–14 дней [8, 13–15]. Согласно данным О.В. Кладовой и соавт., при рецидивирующем крупе (обструктивном ларингите) имеют место аллергическое воспаление, повышение уровня общего IgE, интерлейкинов (ИЛ) 1, 3, 4, 6 и 8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и CD8⁺-клеток, снижение уровня интерферона γ (ИФН- γ), CD4⁺-клеток и естественных киллеров (ЕК-клеток (CD16⁺)). Отмечается несостоятельность мукоцилиарной защиты в сочетании с высокой инфицированностью детей вирусными и бактериальными патогенами [16]. Для рецидивирующего крупа характерно повышение уровня общего IgE и провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8), а также снижение уровня ИФН- γ [17]. В патогенезе рецидивирующего крупа определенная роль отводится хроническому аллергическому воспалению с развитием поствоспалительного фиброза и БА. Эта связь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей объясняется единством дыхательных путей [18].

Согласно нашим данным, у 50% обследованных детей с повторным ООЛТ отмечаются сенсibilизация, аллергический ринит и атопический дерматит. Наблюдение и лечение в соответствии со стандартами приводят к развитию БА у 25% пациентов в течение трех лет [19].

Полиэтиологичность ООЛТ требует современной диагностики и разработки этиотропной терапии. Нас интересовали изменения в иммунной системе, способствующие формированию повторного ООЛТ. Клинико-иммунологические особенности повторного ООЛТ изучены недостаточно, как и иммунопатогенез повторного ООЛТ при ОРВИ.

Цель исследования

Цель исследования – выявить клинико-иммунологические особенности повторного ООЛТ у детей с респираторными инфекциями.

Задачи исследования

Перед исследователями стояли следующие задачи: 1) оценить особенности системного и врожденно-

го иммунитета (уровень IgA, IgG, IgM, ИФН- γ , ИФН- α , а также CD3⁺CD16⁺-, TLR2⁺CD14⁺-, TLR4⁺CD14⁺-, CD119⁺CD14⁺-клеток) у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ;

2) оценить особенности аллергической сенсibilизации (анамнез, общий и специфический уровень IgE) у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Материал и методы

Работа выполнена в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в период с 2015 по 2020 г. на базе отделения иммунопатологии у детей.

Все протоколы исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

При отборе детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ использовали МКБ-10 [1, 7, 8, 15]. В случае рецидивов ларинготрахеита с периодичностью три – восемь раз в год дети направлялись на консультацию к аллергологу-иммунологу.

Критерии включения в исследование:

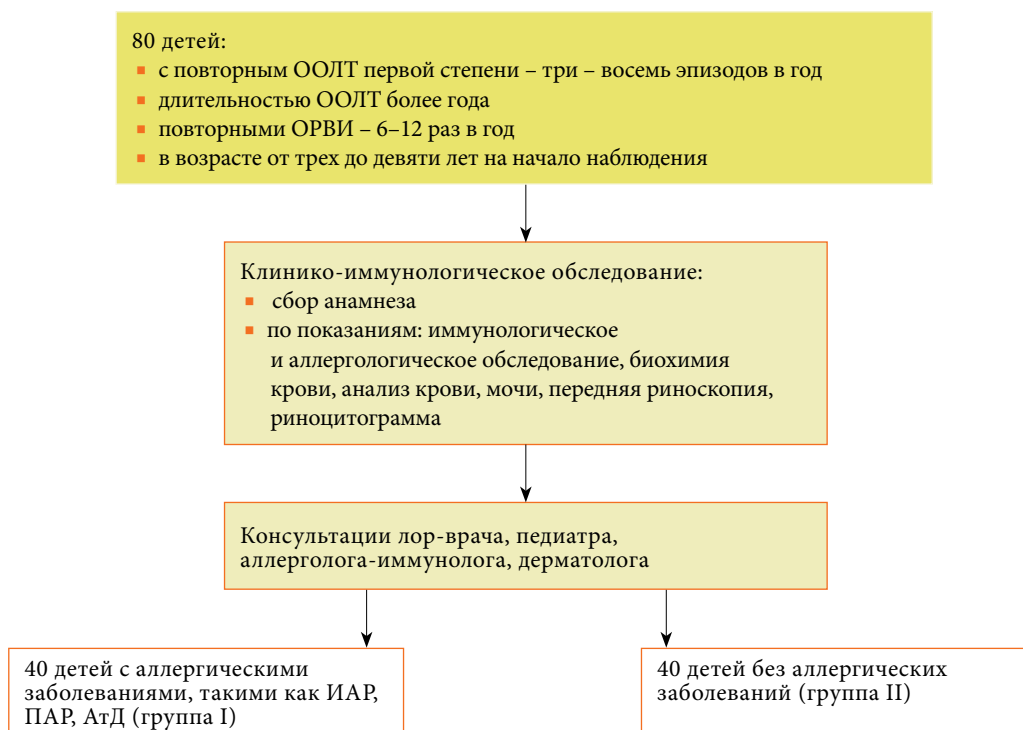
- три – восемь эпизодов ООЛТ первой степени в год;
- ООЛТ первой или второй степени в анамнезе;
- возраст на начало наблюдения – от трех до девяти лет;
- длительность заболевания – более одного года;
- частота ОРВИ – 6–12 раз в год.

Критерии исключения:

- первичный иммунодефицит;
- тяжелые соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов, аутоиммунные заболевания, активная и латентная формы туберкулеза);
- тяжелые аллергические заболевания в тяжелой степени (персистирующая БА, АТД, АР, полипоз носа второй – четвертой степени);
- искусственная вентиляция легких в период новорожденности, бронхолегочная дисплазия;
- диагностированный гастроэзофагеальный рефлюкс;
- терапия иммуноотропными препаратами в течение шести месяцев до включения в исследование.

У всех детей диагностирован острый стенозирующий ларинготрахеит (код J05.0 по МКБ-10), по поводу которого они наблюдались у лор-врача и педиатра не менее года. У 44 (55%) детей трех – шести лет в дебюте имел место ООЛТ первой степени, легкого течения (три – пять баллов по классификации), у 36 (45%) – ООЛТ второй степени, среднетяжелого течения (пять – восемь баллов по классификации) [1, 20]. Все они находились на стационарном лечении.

Диагноз ООЛТ был поставлен лор-врачом в соответствии с рекомендациями [1, 7, 15, 20]. При дальней-



Дизайн исследования

шем наблюдении у пациентов не отмечено симптомов стеноза гортани. При обострении, сопровождающемся характерными клиническими проявлениями, лор-врачом поставлен диагноз ООЛТ первой степени (код J05.0 по МКБ-10) [1, 2, 7, 15].

Дизайн исследования представлен на рисунке.

В ходе исследования диагнозы были подтверждены. Все дети проконсультированы аллергологом-иммунологом, лор-врачом и педиатром по месту жительства.

Из 80 отобранных детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ было 46 мальчиков и 34 девочки. Возраст детей варьировался от трех до девяти лет. При этом в возрасте трех – шести лет было 62 ребенка, в возрасте семи – девяти лет – 18 детей.

Дети были обследованы вне периода обострения и лечения.

У 40 детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ диагностированы следующие аллергические заболевания: у 40 (100%) – интермиттирующий АР (ИАР) или персистирующий АР (ПАР), у 13 (32,5%) – сочетание ИАР с АтД ограничено-локализованной формы. Данные дети были включены в группу I. У 15 (18,75%) также были диагностированы аденоиды первой и второй степени. Другие 40 детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ без аллергических заболеваний составили группу II. У девяти (22,5%) из них диагностированы аденоиды первой и второй степени, у четырех (10,0%) – хронический тонзиллит, у 15 (37,5%) – хронический фарингит.

На начало наблюдения детям по месту жительства по показаниям проводили санацию очагов инфекции, включая промывание лакун небных миндалин с применением растворов хлоргексидина биглюконата 0,05%, фурацилина. Антибиотики назначали с учетом чувствительности в период обострения очагов инфекции при высевании из зева, носа или миндалин *Streptococcus haemolyticus* β , *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* [9, 21]. Дети с аллергическими заболеваниями получали следующее лечение: туалет носа (водно-солевые промывания), левоцетиризин (первая ступень). При среднетяжелом АР добавляли назальные глюкокортикостероиды (мометазон) в дозах, соответствующих возрасту, под контролем симптомов. Пациенты с АтД получали эмоленды и смягчающие средства, местные глюкокортикостероиды, в частности гидрокортизона бутират 0,1%-ный крем. Последний наносили тонким слоем на пораженные участки один раз в день [22, 23]. Дополнительно обследованы 30 детей в возрасте трех – девяти лет, из них 21 ребенок в возрасте от трех до шести лет, девять детей – от семи до девяти лет. У них частота развития ОРВИ достигала трех – пяти раз в год. Аллергические заболевания и очаги хронической инфекции респираторного тракта, а также повторные эпизоды ООЛТ отсутствовали. Данные дети составили группу сравнения.

Для изучения особенностей врожденного и системного иммунитета вне острого периода и лечения у пациентов с повторными эпизодами ООЛТ



и ОРВИ был исследован популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови стандартным методом с помощью моноклональных антител фирмы Beckman Coulter, включая относительное и абсолютное количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD3⁺CD16⁺, CD3⁻CD16⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁻HLA-DR⁺, CD14⁺CD119⁺, TLR2⁺CD14⁺, TLR4⁺CD14⁺, сывороточных иммуноглобулинов, спонтанная хемилюминесценция, индуцированная хемилюминесценция, индекс стимуляции, уровень общего IgE.

В исследовании использовали моноклональные антитела с двойной меткой фирмы Beckman Coulter (Simultest) – клетки CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁻HLA-DR⁺, CD3⁻CD16⁺, CD3⁺CD16⁺, TLR2⁺CD14⁺, TLR4⁺CD14⁺, CD14⁺CD119⁺, фирмы Nycultbiotech – клетки TLR2⁺ и TLR4⁺. Применяли стандартный метод прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, меченных изотиоцианатом флуоресцеина, или биотином, или фикоэритрином согласно инструкции. Пробы анализировали на проточном цитометре Epics PROFILE-II (Cultronic) (FC 500 Beckman Coulter).

В ходе исследования жизнеспособность лимфоцитов контролировали с помощью окрашивания погибших клеток 0,1%-ным раствором трипанового синего. Гибель клеток не превышала 5–7%.

Исследование хемилюминесценции (спонтанная, индуцированная, индекс стимуляции) проводили по методике С.Д. Porter. 10⁶ клеток крови отмывали забуференным физиологическим раствором (рН 7,0) (PBS), ресуспендировали в 1 мл теплого физиологического раствора, содержащего 13 мМ люминола. Показатели хемилюминесценции определяли на люциметре LKB-Wallac 1251 (Швеция) при температуре 37 °С с интервалом одна минута в течение пяти минут. Затем добавляли 10 мкл зимозана в концентрации 20 мкг/мл [24].

Концентрацию сывороточных IgA, IgM, IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле [25].

Интерфероновый статус оценивали с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) по стандартной методике с помощью тест-систем «Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ» и «Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ» (Россия).

Аллергологическое обследование включало сбор аллергологического анамнеза, оценку уровня общего IgE. Специфические IgE исследовали у детей группы I при наличии аллергологического анамнеза и клинических симптомов (ринит, кожные высыпания и т.д.). Общий уровень IgE в сыворотке крови определяли стандартным методом ИФА с использованием тест-систем фирмы ХЕМА (Россия). Для определения специфических IgE методом ИФА применяли тест-системы фирмы ImmunoCAP, HVD.

Клинический анализ крови проводили всем детям и по показаниям для мониторинга состояния.

Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью программы Standart с использова-

Таблица 1. Показатели иммунной системы у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ

Показатель		Дети в возрасте 3–6 лет (n = 62)	Дети в возрасте 7–9 лет (n = 18)
CD3 ⁺	%	56–70	64–73
	× 10 ⁹ /л	1,0–2,2	0,8–2,0
CD4 ⁺	%	32–46	30–41
	× 10 ⁹ /л	0,7–1,6	0,65–1,10
CD8 ⁺	%	20–28	20–34
	× 10 ⁹ /л	0,3–0,9	0,3–0,97
ИРИ		1,2–1,7	1,1–1,8
CD19 ⁺	%	7–18	5–19
	× 10 ⁹ /л	0,1–0,6	0,1–0,7
IgG в крови, мг/мл		6,5 ± 0,5*	8,9 ± 0,4
IgM в крови, мг/мл		0,48–1,70	0,59–1,80
IgA в крови, мг/мл		0,6 ± 0,2*	1,2 ± 0,3
IgE в крови, МЕ/мл		50–1500	50–2000

* p < 0,05 при сравнении показателей у детей разного возраста.

Таблица 2. Показатели врожденного иммунитета у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ

Показатель		Дети в возрасте 3–6 лет (n = 62)	Дети в возрасте 7–9 лет (n = 18)
CD3 ⁺ CD16 ⁺	%	2–10	2–10
	× 10 ⁹ /л	0,086–0,266	0,085–0,338
CD3 ⁻ CD16 ⁺	%	6–19	5–16
	× 10 ⁹ /л	0,200–1,146	0,170–0,542
CD14 ⁺ , %		60,5–98,8	86–96
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ , %		54,1–94,9	80,0–94,6
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ , %		35,5–96,2	63,2–94,1
CD14 ⁺ CD119 ⁺ , %		98,8–100	98,6–100
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин		8–26	12–26
Индуцированная хемилюминесценция, mV/мин		100–600	170–420
Индекс стимуляции		34–75	30–64
ИФН, пкг/мл:			
■ ИФН-α в крови		1–2 (n = 30)	1–3 (n = 20)
■ ИФН-α, спонтанно продуцируемый клетками крови		1–13	1–8
■ ИФН-α, вирус-индуцированный синтез		115–460	115–362
■ ИФН-γ, спонтанно продуцируемый		0–38	10–38
■ ИФН-γ, митоген-индуцированный синтез		62–1499	95–1118

Примечание: рецептор CD14 определяли на моноцитах.



Таблица 3. Частота выявления нарушений показателей иммунной системы у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ, количество/% детей

Показатель	Дети в возрасте 3–6 лет (n = 62)	Дети в возрасте 7–9 лет (n = 18)
Т-клетки (снижение CD3 ⁺ или CD4 ⁺)	9/15	5/25
Ig:		
■ снижение уровня IgG в крови	9/15	2/10
■ снижение уровня IgA в крови	36/60*	6/30
■ снижение уровня IgM в крови	20/33,3	2/10,0
■ повышение уровня IgE в крови	30/50	16/80
В-клетки (снижение CD19 ⁺)	Нет	Нет
ИФН:		
■ снижение синтеза клетками ИФН-α в крови	12/40 (n = 40)	6/30 (n = 20)
■ снижение синтеза клетками ИФН-γ в крови	15/50	9/45
Спонтанная хемилюминесценция	2/3,3	1/5,0
Звено естественных киллеров:		
■ снижение уровня CD3 ⁺ CD16 ⁺	5/8,3	2/10,0
■ снижение уровня TLR4 ⁺ CD14 ⁺	18/30	6/30
■ повышение уровня TLR4 ⁺ CD14 ⁺	42/70	13/65
■ повышение уровня TLR2 ⁺ CD14 ⁺	40/66	12/60

* p < 0,05; χ² > 3,8.

Примечание: рецептор CD14 определяли на моноцитах.

Таблица 4. Иммунологические показатели у детей трех – девяти лет

Показатель	Дети с частотой ОРВИ 3–5 раз в год (n = 30)	Дети с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ 6–12 раз в год (n = 30)
IgG в крови, мг/мл	6,8–16,4*	5,0–11,4
IgM в крови, мг/мл	0,72–2,20	0,48–1,80
IgA в крови, мг/мл	0,62–1,80*	0,23–1,40
IgE в крови, МЕ/мл	50–102*	50–2000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ , %	5–20	5–19
CD14 ⁺ , %	64,7–94,2	60,5–98,8
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ , %	24,3–44,6*	54,1–94,9
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ , %	25,2–51,4*	35,5–96,2
CD14 ⁺ CD119 ⁺ , %	28,8–46,3*	98,8–100
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин	18–34*	8–26
Индукцированная хемилюминесценция, mV/мин	160–380*	100–620
Индекс стимуляции	31–52	30–75
ИФН, пкг/мл:		
■ ИФН-α в крови	1–6 (n = 20)	1–3 (n = 20)
■ ИФН-α, спонтанно продуцируемый клетками крови	1–16	1–13
■ ИФН-α, вирус-индуцированный синтез	265–760*	115–460
■ ИФН-γ, спонтанно продуцируемый клетками крови	10–42*	0–38
■ ИФН-γ, митоген-индуцированный синтез	367–1324*	62–1499

* p < 0,05, метод Манна – Уитни.

Примечание: рецептор CD14 определяли на моноцитах.

нием пакета программ Statistica 6.0. Использованы вариационный, одно- и многофакторный корреляционные виды статистического анализа с определением достоверности по критериям Стьюдента и интервальной оценкой квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию χ², U-критерию Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены иммунологические показатели детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ в общей группе, так как существенных различий между группами I и II не обнаружено. При сравнении иммунологических показателей в зависимости от возраста отмечено достоверное снижение уровня IgA и IgG в возрастной группе от трех до шести лет (p < 0,05). Разница других параметров у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ разного возраста не была достоверной. Показатели врожденного иммунитета у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ представлены в табл. 2. Относительное количество TLR⁺CD14⁺-клеток у детей в возрасте от трех до шести лет было несколько ниже, чем у детей в возрасте от семи до девяти лет, однако разница не была достоверной. Различия других показателей у детей разных возрастов также не достигли уровня достоверности.



Таблица 5. Уровень специфических IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и аллергическими заболеваниями (n = 40)

Показатель	Специфические IgE, кЕдА/л
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	0,65–12,30
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides farinae</i>	0,35–6,60
Сенсибилизация к пыльце деревьев (березы, ольхи, лещины)	0,56–8,40
Сенсибилизация к пыльце злаков (тимофеевке, овсянице, еже)	0,35–4,20
Сенсибилизация к пыльце сорных трав (полыни, лебеде)	0,35–5,20
Сенсибилизация к эпидермису кошки	0,35–2,40
Сенсибилизация к эпидермису собаки	0,35–1,80

Частота выявления нарушений иммунной системы у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ разного возраста представлена в табл. 3. Частота снижения уровня IgG и IgA (36/60%) у детей от трех до шести лет была больше по сравнению с детьми в возрасте от семи до девяти лет (9/15 против 2/10% и 36/60 против 6/30% соответственно) и достоверной для IgA ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$). Изменение частоты других показателей у детей разного возраста не зафиксировано.

Согласно данным таблицы 4, у детей без повторных эпизодов ООЛТ, с частотой эпизодов ОРВИ три – пять раз в год, без очагов хронической инфекции отмечены более высокий уровень IgG и IgA, показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, спонтанной продукции ИФН- γ , индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ ($p < 0,05$). Достоверной разницы в отношении количества CD3⁺CD16⁺-, CD14⁺-клеток, индекса стимуляции, уровня ИФН- α в сыворотке, спонтанной продукции ИФН- α не получено.

У детей без повторного ООЛТ были достоверно более низкий уровень IgE, снижена экспрессия TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках. У большинства детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ повышена экспрессия TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках ($p < 0,05$). Достоверной разницы в отношении количества CD3⁺CD16⁺-, CD14⁺-клеток, значений индекса стимуляции, уровня ИФН- α в сыворотке, спонтанной продукции клетками ИФН- α не продемонстрировано.

В таблице 5 представлены результаты определения уровня специфических IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и аллергическими заболеваниями (группа I). У большинства отмечена полисенсибилизация. Наиболее значимым был уровень специфических IgE к бытовым и пыльцевым аллергенам. Полученные результаты коррелировали с клиническими проявлениями аллергического заболевания. Пыльцевые (пыльца деревьев) и бытовые (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) аллергены оказались причинно-значимыми.

Таким образом, при клинико-иммунологическом обследовании детей с повторными эпизодами

ООЛТ и ОРВИ отмечено достоверное снижение уровня сывороточного IgG и IgA, особенно выраженное в возрасте от трех до шести лет. Количество CD3⁺- и CD4⁺-клеток было снижено у 15–20% детей разного возраста. Не отмечено значительных изменений количества CD8⁺- и CD19⁺-клеток, а также значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Показатели врожденного иммунитета – ЕК (CD3⁺CD16⁺-клетки) и ТЕК (CD3⁺CD16⁺-клетки), CD14⁺-клетки, а также хемилюминесценции были в пределах нормы.

Мы наблюдали достоверно более высокий уровень IgG и IgA, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, спонтанной продукции клетками ИФН- γ , индуцированного синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ у детей из группы сравнения, то есть без повторных эпизодов ООЛТ, с частотой ОРВИ три – пять раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта.

Впервые нами была изучена экспрессия TLR2 и TLR4 (TLR4⁺CD14⁺ и TLR2⁺CD14⁺), рецепторов к ИФН- γ (CD14⁺CD119⁺). С одной стороны, отмечено повышение экспрессии TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках, а с другой – снижение синтеза ИФН- γ клетками, что указывает на процессы дисрегуляции в иммунной системе. Установлена обратная связь средней силы между уровнем сывороточного IgG и частотой повторных эпизодов ООЛТ ($r = -0,6432 \pm 0,06$; $p < 0,05$). Представленные результаты получены впервые. Особенности иммунной системы детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ изучены недостаточно.

У детей без повторных эпизодов ООЛТ оказался достоверно более низкий уровень IgE, а также низкая экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках.

Согласно данным других исследователей, снижение синтеза ИФН- γ мононуклеарными клетками наблюдалось у детей с инфекцией, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом [26]. Вирусы уменьшают тонус гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, повреждают слизистые оболочки, способствуют формированию хронического воспаления и повышенной проницаемости аллергенов, синтезу ИЛ-4, ИЛ-5, IgE [27]. ООЛТ



может развиваться при ОРВИ и утяжелять клиническое течение. ОРВИ могут сопровождаться острым назофарингитом, острым фарингитом, острым ларингитом, острым трахеитом, острым ларинготрахеитом и острым ларингофарингитом [8, 13–15].

Дети с повторными эпизодами ОРВИ, часто болеющие дети (ЧБД) составляют 20–60% детского населения в регионах и относятся к группе диспансерного наблюдения. Для них характерны частые респираторные инфекции на фоне транзиторных изменений в иммунной системе. Согласно классификации Института гигиены детей и подростков Министерства здравоохранения РФ, ЧБД относят ко второй группе здоровья. Это дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть дети с риском развития хронического заболевания [28]. У ЧБД с хроническими заболеваниями носо- и ротоглотки наблюдаются изменения врожденного и адаптивного иммунитета: снижение относительного количества CD3⁺-, CD4⁺-, ЕК- и ТЕК-клеток, показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, сывороточного уровня IgM и IgA. Эти изменения носят транзиторный характер. При запаздывании развития иммунной системы наблюдается иммунодисрегуляция [28].

Согласно полученным нами данным, у 50% обследованных детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ диагностированы аллергические заболевания (АР, АтД). У большинства пациентов определена полисенсibilизация. Причинно-значимыми оказались пылевые (пыльца деревьев) и бытовые (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) аллергены, что коррелировало с клиническими симптомами.

Литература

1. Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. 10 вопросов специалисту. Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. Спецвыпуск. 2015; 2: 14–19.
2. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Фарматека. 2013; 15 (268): 40–43.
3. Jedrychowski W., Perera F.P., Jancowski J., et al. Early wheezing phenotypes and cognitive development of 3-yr-old. Community-recruited birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21 (3): 550–556.
4. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup in children. *CMAJ.* 2013; 185 (15): 1317–1323.
5. Lemanske R.F., Jacson D.J., Gangnon R.E. Rhinovirus illness during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (3): 571–577.
6. Schultz A., Brand P.L. Phenotype-directed treatment of pre-school-aged children with recurrent wheeze. *J. Pediatr. Child. Health.* 2012; 48 (2): 73–78.
7. Острый ларингит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. Союз педиатров России, 2020 // https://old.stgmu.ru/userfiles/depts/pediatric_infectious_diseases/2021-2022/.
8. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017–2021). Клинические рекомендации. 2019 // <https://www.gbpokachi.ru/upload/medialibrary/893/>.
9. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Пальчуна. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
10. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3123–3146.
11. Van Shaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S., et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinil leukotrienes in virus-induced wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (4): 630–636.

Ранее нами было показано, что у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ определенное значение имеет отягощенная наследственность по атопии. Так, 48% родственников страдали аллергическими заболеваниями [19].

В острый период при рецидивирующем крупе (обструктивный ларингит) могут наблюдаться активация аллергического воспаления, повышение уровня общего IgE, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, снижение уровня ИФН-γ, CD4⁺-и ЕК-клеток (CD16⁺), повышение уровня CD8⁺-клеток [16, 17]. Авторы не диагностировали аллергические заболевания и аллергическую сенсibilизацию. Мы впервые обследовали детей с ООЛТ первой и второй степени в анамнезе, а затем – после формирования повторных ООЛТ первой степени с частотой эпизодов три – восемь раз в год и повторных ОРВИ с частотой эпизодов 6–12 раз в год. У 50% таких детей диагностированы аллергические заболевания, такие как АР и АтД, аллергическое воспаление, участвующее в патогенезе повторных ООЛТ. У остальных детей в патогенезе повторных ООЛТ могут иметь значение вирусные инфекции.

Заключение

Современные методы иммунодиагностики позволили выявить роль аллергического воспаления и аллергических заболеваний в развитии повторных ООЛТ и ОРВИ. В иммунной системе определена дисрегуляция врожденного иммунитета: с одной стороны, повышение экспрессии TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках, а с другой – снижение синтеза ИФН-γ. Расширение знаний о патогенезе важно для разработки тактики дифференцированного подхода к лечению детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ. 🍌



12. Smith O.O., Brooker R.J., Ismail S.K. Late expression and persistence of leukotriene C4(LTR4) in upper respiratory secretions in infants with respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis. Eur. Respir. J. 2000; 16: Abstr. 198S.
13. Бронхит – 2021-2022-2023. Клинические рекомендации. 2021.
14. Thompson M., Vodicka T.A., Blair P.S., et al. Duration of symptoms of respiratory tract in children: systematic review. BMJ. 2013; 347: f7027.
15. Круп у детей (острый обструктивный ларингит) МКБ-10 J05.0. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2015.
16. Кладова О.В., Малиновская В.В., Сускова В.С. и др. Клинико-патогенетическое значение иммунитета при рецидивирующем крупе у детей. Детские инфекции. 2004; 4: 16–21.
17. Харламова Ф.С., Крылатых В.Ю., Легкова Т.П. и др. Патогенетическое обоснование и преимущества терапии ОРЗ с синдромом крупа у детей кларотадином. Детские инфекции. 2003; 1: 36–40.
18. Setticone R.J., Hagy G.W., Setticone G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. Allergy Proc. 1994; 15 (1): 21–25.
19. Чувинова А.Г., Ярцев М.Н. Роль атопической сенсибилизации при рецидивирующем ларинготрахеите у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 1 (52): 33–40.
20. Острый обструктивный ларингит [круп] и эпиглоттит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2020 // <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy>.
21. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит) – 2021-2022-2023. Клинические рекомендации. 2021 // <https://academy-plus.com.ru/article/klinicheskie-rekomendacii-mz-rf-2021>.
22. Атопический дерматит – 2021-2022-2023. Клинические рекомендации. 2021 // cr.minzdrav.gov.ru/schema.
23. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2016–2017 // https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
24. Porter C.D., Parkar M.G., Collins M.K., et al. Superoxide production by normal and chronic granulomatous disease (CGD) patient-derived EBV-transformed B cell lines measured by chemiluminescence-based assays. J. Immunol. Methods. 1992; 155 (2): 151–157.
25. Mancini C., Iacovoni R., Fierimonte V., et al. Evaluation of serum IgG sub-classes in children with recurrent respiratory infections. Minerva Pediatr. 1996; 48 (3): 79–83.
26. Caballero M.T., Serra M.E., Acosta P.L. TLR4 phenotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. J. Clin. Invest. 2015; 125 (2): 571–582.
27. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2015; 1 (20): 34–37.
28. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2014.

Laryngotracheitis Is an Interdisciplinary Problem

A.G. Chuvirova^{1,2}, M.N. Yartsev, MD, PhD¹

¹ State Scientific Center 'Institute of Immunology' of the Federal Medical-Biological Agency

² Academy of Postgraduate Education Federal Scientific and Clinical Center of Specialized types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency

Contact person: Anastasia G. Chuvirova, anastasia.chuvirova@gmail.com

The article presents real time data about immunodiagnostics in eighty children (46 boys and 34 girls) aged 3 to 9 years with recurrent episodes of acute laryngotracheitis and acute respiratory viral infections (they were investigated in period without clinical symptoms of diseases). Frequency of acute laryngotracheitis was 3–8, acute respiratory viral infections – 6–12 times a year. The present study included outcome of consultation of allergist-immunologist, laboratory findings (increased level of common and allergen-specific IgE), diagnostics of some diseases (allergic rhinitis, atopic dermatitis, hypertrophy of adenoids 1–2 degree) in forty children (I group). Chronic tonsillitis, chronic pharyngitis, hypertrophy of adenoids 1–2 degree were diagnosed in forty children (II group). Serum levels of IgG and IgA were decreased in children with recurrent episodes of acute laryngotracheitis and acute respiratory viral infections aged 3 to 6 years. Number of CD3⁺, CD4⁺-cells was decreased in 15–20% of children of different age, expression of TLR2, TLR4, CD119 on CD14⁺-cells was increased, production of IFN-gamma was decreased; it indicated on immunodysregulation. Such functional changes weren't indicated in group without recurrent episodes of acute laryngotracheitis with frequency of acute respiratory viral infections 3–5 times a year. Allergic diseases were diagnosed in 50% of patients, this allowed to provide differential treatment in I, II groups of patients.

Key words: immunodysregulation, recurrent laryngotracheitis, acute respiratory viral infection, T-cells, production of interferons α and γ , allergen-specific immunoglobulins E



¹ Самарский
государственный
медицинский
университет

² Самарская
областная детская
клиническая
больница
им. Н.Н. Ивановой

Редкий клинический случай сочетания у ребенка респираторной аллергии с синдромом цилиарной дисфункции

Н.Б. Мигачева, д.м.н.¹, Т.В. Сушкова^{1,2}, Т.И. Каганова, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Наталья Бегиевна Мигачева, nbmigacheva@gmail.com

Для цитирования: Мигачева Н.Б., Сушкова Т.В., Каганова Т.И. Редкий клинический случай сочетания у ребенка респираторной аллергии с синдромом цилиарной дисфункции. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-32-36

Наличие сопутствующих заболеваний (коморбидности) при аллергическом рините и астме у детей может видоизменять клиническую картину основного заболевания, усиливать тяжесть его течения, увеличивать риск развития осложнений и препятствовать достижению контроля над патологией.

В статье представлен клинический случай редкого сочетания у ребенка бронхиальной астмы, аллергического ринита, полипозного риносинусита и цилиарной дисфункции, ставший предметом сложного дифференциально-диагностического поиска, а также обсуждения актуальности персонализированного подхода к ведению детей с коморбидной патологией.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, первичная цилиарная дискинезия, цилиарная дисфункция, коморбидность

Введение

Одной из важнейших особенностей современного течения хронических заболеваний, в том числе аллергических, является коморбидность. Коморбидность – сосуществование у одного пациента двух и более заболеваний, синдромов или расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени развития [1].

На сегодняшний день хорошо известно, что в основе взаимосвязи респираторных аллергических заболеваний (бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), риносинусит) лежат как морфофункциональная общность верхних и нижних дыхательных путей, так и системные механизмы развития хронического аллергического воспаления [2]. Подтверждением этого являются результаты многочисленных эпидемиологических иссле-

дований, демонстрирующих наличие БА у 30–40% пациентов с АР и, напротив, присутствие клинических проявлений АР более чем у 80% пациентов с атопической БА [3].

Тактика лечения этих состояний схожа, так как они имеют общую патогенетическую основу. При одновременном лечении бронхиальной астмы и аллергического ринита, как правило, удается достичь контроля над симптомами обоих заболеваний.

В то же время у детей с астмой высока частота выявления других сопутствующих состояний, связанных с аллергией (атопический дерматит – 24,8%, пищевая аллергия – 15%), или заболеваний, затрагивающих респираторный тракт (синусит – 18%, грипп или пневмония – 10,6%) [4].

С одной стороны, коморбидность видоизменяет клиническую картину БА и АР, усиливает тяжесть



течения заболевания и увеличивает риск развития осложнений, мешает достижению контроля над заболеванием, ухудшает прогноз и часто способствует полипрагмазии, которая может приводить к развитию нежелательных явлений [1, 5]. С другой стороны, наличие типичных клинических проявлений и установленного диагноза аллергического заболевания может помешать своевременно выявить возможные сопутствующие патологические состояния, что часто препятствует достижению полноценного терапевтического эффекта. Именно поэтому неожиданное ухудшение течения основного заболевания либо отсутствие эффекта от проводимой терапии при правильно установленном диагнозе должно мотивировать врача к поиску другого коморбидного заболевания, отличающегося патогенетическими механизмами и требующего коррекции тактики ведения.

Клинический случай

Представлен клинический случай наблюдения ребенка с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне дисфункции цилиарного эпителия респираторного тракта.

Девочка В., 7,5 года. В настоящее время наблюдается у пульмонолога и аллерголога-иммунолога с диагнозом «атопическая бронхиальная астма, легкое персистирующее течение, контролируемая, персистирующий аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит, синдром цилиарной дисфункции».

Семейный анамнез: у матери атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, у бабушки по линии матери – бронхиальная астма, хронический гайморит.

Беременность вторая, роды в 38 недель гестации, оперативные, оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов, вес при рождении – 3260 г, рост – 53 см. Вакцинация в полном объеме. Вскармливание смешанное: грудное молоко и смесь на основе коровьего молока. В возрасте одного месяца дебютировал атопический дерматит, симптомы которого сохранялись до года. В общем анализе крови периодически отмечалась эозинофилия до 8%.

До полутора лет девочка перенесла три эпизода ОРЗ с затяжным ринитом.

В возрасте одного года шести месяцев – первое обращение к пульмонологу с жалобами на приступы кашля и затрудненного дыхания, возникающие во время двигательной активности, на улице, при контакте с кошкой, собакой, купирующиеся после ингаляции бронхолитика короткого действия. Ребенок наблюдался пульмонологом в динамике, пробно назначался длительный курс ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) (будесонид в дозе 500 мкг/сут), на фоне которого приступы купировались. В периоды временной отмены ингаляционных ГКС приступы возобновлялись и сопровождалась выраженной заложенностью носа.

В возрасте одного года десяти месяцев девочка обследована в стационаре: мультиспиральная компьютерная томография легких без патологии, уровни сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М и G, а также общего IgE в пределах нормы, сенсibilизация к плесневым грибам *Alternaria alternata* и белку коровьего молока (специфические IgE).

В связи с выявленной гиперчувствительностью ребенок был направлен к аллергологу-иммунологу. На основании типичной клинической картины, отягощенного аллергологического анамнеза, данных лабораторного обследования совместно с пульмонологом был установлен диагноз «атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит».

На фоне назначенной базисной терапии флутиказоном в дозе 200 мкг/сут течение бронхиальной астмы было стабилизировано.

Однако с двух с половиной лет у ребенка отмечено усиление симптомов персистирующего аллергического ринита. Принято решение о расширении базисной терапии за счет включения назальных ГКС и монтелукаста, что способствовало значительному улучшению состояния и полному контролю над заболеванием.

С трех лет девочка стала посещать детский организованный коллектив, болеть острыми респираторными инфекциями с явлениями аденоидита, в связи с чем изменилось течение аллергического ринита.

В возрасте от трех до шести лет отмечались рецидивирующие затяжные гнойные риносинуситы до шести – восьми эпизодов в год, требовавшие назначения местной или системной антибактериальной терапии. Периодически также наблюдалось присоединение гнойных отитов – до четырех эпизодов в год. С четырех до пяти лет ребенку дважды без клинического эффекта проводились аденоидэктомия, парацентез с шунтированием с двух сторон. Течение бронхиальной астмы в этот период было частично контролируемым – одно-два обострения в год, на фоне тяжелых риносинуситов, вне обострений симптомов БА. В возрасте пяти лет при амбулаторном обследовании выявлено повышение уровня общего IgE до 135,6 МЕ/мл, сенсibilизация к эпителию и перхоти кошки (второй класс) и аллергенам домашней пыли (первый класс). В общем анализе крови сохранялась персистирующая эозинофилия – до 18%. При проведении риноцитогаммы эозинофилы – 19%. Помимо базисной терапии БА (флутиказон в дозе 200 мкг/сут) для достижения противовоспалительного и противоаллергического эффектов пациентка на постоянной основе стала получать назальные ГКС, антигистаминные и антилейкотриеновые препараты.

Тем не менее в связи с отсутствием контроля над симптомами АР, частыми гнойными осложнениями

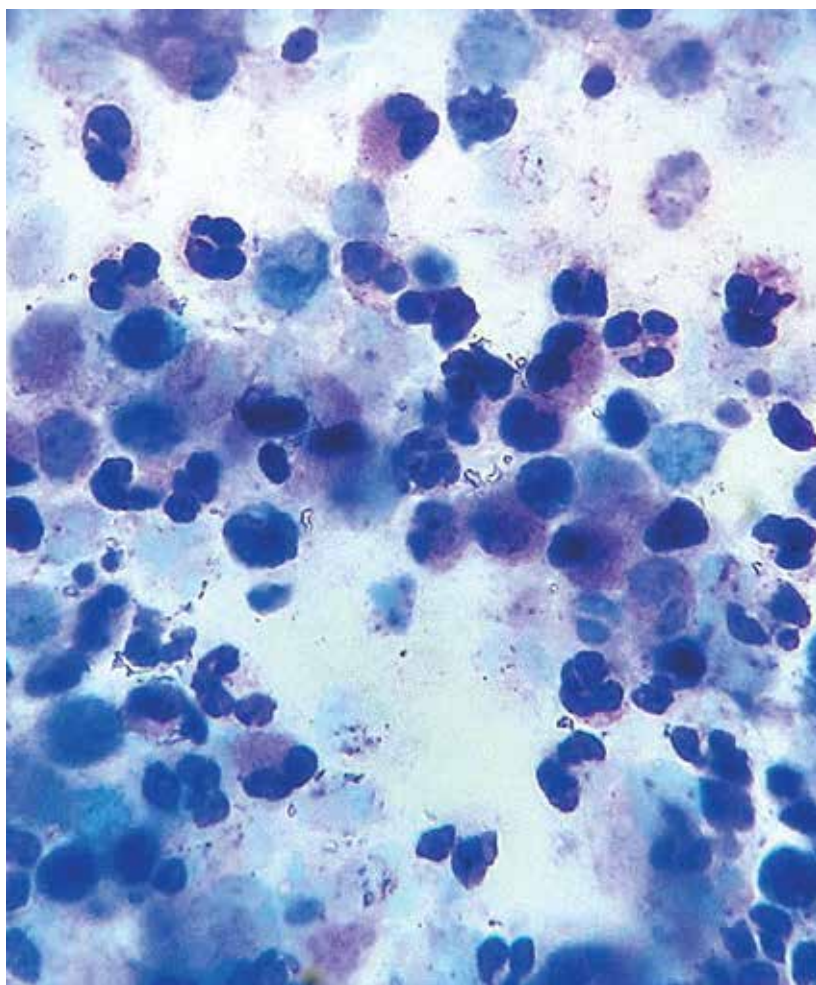


Рис. 1. Эозинофилы в цитологическом мазке (бронхиальный лаваж)

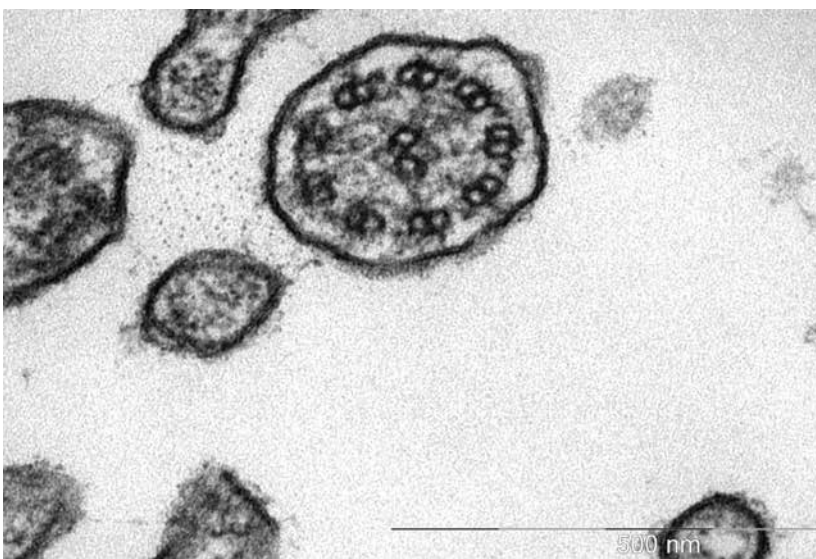


Рис. 2. Отсутствие внутренних динеиновых ручек в аксонеме ресничек (трансмиссионная электронная микроскопия респираторного эпителия)

ями в возрасте шести лет пяти месяцев девочке была проведена компьютерная томография придаточных пазух носа, выявившая картину полипозного риносинусита.

В шесть лет семь месяцев ребенок госпитализирован в стационар по месту жительства с симптомами бронхита и гнойного пансинусита.

Согласно результатам обследования, общий анализ крови без воспалительных изменений, эозинофилия – 9%, компьютерная томография легких – ателектаз средней доли, единичные бронхи цилиндрически расширены. Проведено цитологическое исследование бронхиального лаважа, в ходе которого обнаружена значительная доля эозинофилов (рис. 1). При этом показатели функции внешнего дыхания не были нарушены, электролиты пота – в норме. На фоне комплексной антибактериальной, муко- и бронхолитической терапии, активных дренажных мероприятий состояние ребенка улучшилось, симптомы бронхита, риносинусита были купированы, ателектаз средней доли расправлен.

В связи с тем что в возрасте старше трех лет в клинической картине помимо симптомов аллергического заболевания с признаками хронического эозинофильного воспаления стали появляться признаки нарушения дренажной функции респираторного тракта с формированием вторичного бактериального инфицирования, была заподозрена первичная цилиарная дискинезия (ПЦД). Ребенок направлен в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (Москва), где было проведено комплексное обследование, исключен ряд возможных в данной ситуации заболеваний (муковисцидоз, синдром Черджа – Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), дефекты гуморального иммунитета). Выполнена эндоскопическая эндоназальная полисинусотомия. Согласно результатам гистологии, картина хронического полипозного риносинусита. Девочка выписана с диагнозом «бронхиальная астма, аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит», который не вызывал сомнений, а также с рекомендациями продолжать базисную терапию БА и АР.

В динамике были получены результаты дополнительного обследования:

- двукратно световая микроскопия реснитчатого эпителия полости носа – выявлена дискинезия ресничек;
- двукратно биопсия слизистой оболочки трахеи и бронхов с трансмиссионной электронной микроскопией респираторного эпителия – в аксонеме ресничек обнаружено тотальное отсутствие внутренних динеиновых ручек (рис. 2);
- биопсия слизистой полости носа – в аксонеме ресничек внутренние динеиновые ручки не определяются или сильно укорочены;



- генетическое исследование – мутации, соответствующие первичной цилиарной дискинезии, не выявлены, однако обнаружены две патогенные мутации в гене TTC7F с.1817A>G с.2014T>C, описанные у пациентов с комбинированным первичным иммунодефицитным состоянием и кишечными атрезиями;
- бактериологическое исследование – из носоглотки получен высеv *Pseudomonas aeruginosa*.

Результаты исследований согласованы со специалистами Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова и Морозовской детской городской клинической больницы (Москва). Данные за первичное иммунодефицитное состояние и ПЦД признаны необсудительными.

За время наблюдения в течение года, с 6,5 до 7,5 года, девочка ежемесячно переносила обострения гнойного риносинусита, однократно – острый бронхит и острый отит. Каждый эпизод требовал назначения системной антибактериальной терапии.

В настоящее время возраст ребенка составляет 7,5 года. Вне обострения общее состояние расценивается как удовлетворительное, самочувствие не страдает, физическое развитие нормостеническое. Индекс массы тела – 14,4 кг/м², частота сердечных сокращений – 90 в минуту, частота дыхательных движений – 22 в минуту, сатурация O₂ – 98%, артериальное давление – 98/75 мм рт. ст. Кожа чистая, бледно-розовая, подкожно-жировой слой развит нормально. Носовое дыхание незначительно затруднено, отделяемое из носовых ходов слизистое скудное, зев не гиперемирован. Кашель и одышка отсутствуют. В легких дыхание жесткое, проводится во все отделы равномерно, выдох не удлиннен, хрипов нет. Симптомы барабанных палочек и часовых стекол отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, не вздут, доступен глубокой пальпации, печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления не нарушены.

В настоящее время с учетом выявленной дисфункции цилиарного эпителия респираторного тракта, инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* лечебная программа девочки, включавшая антигистаминные препараты, ингаляционные и назальные ГКС, дополнена постоянной муколитической терапией, кинезитерапией, а также мероприятиями по эрадикации *Pseudomonas aeruginosa*. Для исключения редких форм первичного иммунодефицитного состояния планируется проведение углубленного иммунологического обследования девочки и генетического обследования родителей.

Обсуждение

К сожалению, несмотря на множество сложных и дорогостоящих исследований, проведенных в

течение последнего года, окончательный диагноз пациентке не установлен. Очевидно, в данном случае имеет место сложная коморбидная патология респираторного тракта (БА, АР, хронический полипозный риносинусит на фоне изменения функции цилиарного эпителия) вследствие различных причин и механизмов, которые вносят свой вклад в течение заболевания.

На сегодняшний день не существует золотого стандарта диагностики ПЦД. Даже использование генетических методов не может гарантировать установление верного диагноза в связи с большой вариабельностью генов и их патогенных вариантов, а также значительной зависимостью клинических проявлений и тяжести заболевания от генетической гетерогенности [6]. Диагноз ставится на основании сочетания характерной клинической картины и результатов специальных исследований (анализ частоты и паттерна биения ресничек в биоптате из полости носа, трахеи или бронха с помощью световой микроскопии, обнаружение аномалий строения ресничек в биоптате слизистой оболочки носа или бронха по данным электронной микроскопии, медико-генетического обследования) [7]. При постановке диагноза учитываются оценка по предиктивной шкале для выявления симптомов первичной цилиарной дискинезии (PrImary CiliAry Dyskinesia Rule – PICADAR) (более пяти баллов) и характер выявленных структурных изменений в аксонемах ресничек. Для ПЦД характерны следующие дефекты строения ресничек: отсутствие наружных динеиновых ручек, одновременное отсутствие и наружных, и внутренних динеиновых ручек, отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушениями со стороны микротрубочек [8].

В представленном случае оценка по PICADAR четыре балла, отсутствие генетического подтверждения и характерных для ПЦД структурных аномалий ресничек по данным электронной микроскопии не позволяют окончательно верифицировать диагноз «первичная цилиарная дискинезия». В то же время характерная клиническая картина, доказанная дисфункция ресничек респираторного эпителия, выявленные структурные дефекты аксонем ресничек, отсутствие эффекта на фоне длительной противоаллергической терапии, прогрессирование симптомов, связанных с хронической бактериальной инфекцией, дают основание предполагать нетипичную мягкую форму цилиарной дискинезии или цилиарной дисфункции.

Кроме того, в литературе описаны случаи сочетания ПЦД с врожденными иммунодефицитами [9], а также формирования вторичной цилиарной дисфункции на фоне хронических воспалительных заболеваний респираторного тракта, в частности на фоне назального полипоза [10], хронических риносинуситов, бронхитов и бронхиальной астмы [11]. Однако исследования демонстрируют,



что выраженность ультраструктурных изменений эпителия и цилиарной дисфункции при БА тесно связана со степенью ее тяжести и формируется, как правило, при длительно существующей тяжелой астме [12].

В представленном клиническом случае БА с самого начала и до настоящего времени имеет легкое, контролируемое течение и вряд ли может являться причиной развития вторичной цилиарной дисфункции у пациентки.

Вывод

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует актуальность персонализированного (персонифицированного) подхода к ведению сложных коморбидных пациентов с аллергическими заболеваниями, предполагающего необходимость глубокого понимания механизмов развития и патогенетической взаимосвязи основного и сопутствующих заболеваний, комплексного подхода к их диагностике и рационального лечения. 🍌

Литература

1. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5 // <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (дата обращения: 06.07.2023).
2. Bachert C., Vignola A.M., Gevaert P., et al. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2004; 24 (1): 19–43.
3. Иванова Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет.* 2014; 6: 54–58.
4. Mirabelli M.C., Hsu J., Gower W.A. Comorbidities of asthma in U.S. children. *Respir. Med.* 2016; 116: 34–40.
5. Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Проблема коморбидности у пациентов с бронхиальной астмой. *Лечащий врач.* 2018; 12: 65–68.
6. Keicho N., Morimoto K., Hijikata M. The challenge of diagnosing primary ciliary dyskinesia: a commentary on various causative genes and their pathogenic variants. *J. Hum. Genet.* 2023; 68 (8): 571–575.
7. Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология.* 2022; 32 (4): 517–538.
8. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгина Е.Н. и др. Первичная цилиарная дискинезия у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2018; 15 (1): 20–31.
9. Kumar S.S., Ray A., Kabra S.K., Sinha S. Coexistence of pan-hypogammaglobulinaemia and primary ciliary dyskinesia. *BMJ Case Rep.* 2022; 15 (5): e248812.
10. Bertrand B., Collet S., Eloy P., Rombaux P. Secondary ciliary dyskinesia in upper respiratory tract. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 2000; 54 (3): 309–316.
11. Li Y.Y., Li C.W., Chao S.S., et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (6): 1282–1292.
12. Thomas B., Rutman A., Hirst R.A., Haldar P. Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (4): 722–729.

A Rare Clinical Case of a Combination of Respiratory Allergy in a Child with Ciliary Dysfunction Syndrome

N.B. Migacheva, MD, PhD¹, T.V. Sushkova^{1,2}, T.I. Kaganova, MD, PhD, Prof.¹

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova

Contact person: Natalya B. Migacheva, nbmigacheva@gmail.com

The presence of concomitant diseases (comorbidity) in allergic rhinitis and asthma in children can modify the clinical picture of the underlying disease, increase the severity of its course, increase the risk of complications and hinder the achievement of control over the pathology.

The article presents a clinical case of a rare combination of bronchial asthma, allergic rhinitis, polypous rhinosinusitis and ciliary dysfunction in a child, which has become the subject of a complex differential diagnostic search, as well as a discussion of the relevance of a personalized approach to the management of children with comorbid pathology.

Key words: bronchial asthma, allergic rhinitis, primary ciliary dyskinesia, ciliary dysfunction, comorbidity



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Микробиом и аллергические заболевания у детей

Н.С. Татаурщикова, д.м.н., проф., А.В. Максимова, к.м.н.

Адрес для переписки: Анна Владимировна Максимова, maximova_av@rudn.ru

Для цитирования: Татаурщикова Н.С., Максимова А.В. Микробиом и аллергические заболевания у детей. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (32): 38–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-38-43

В статье представлены современные данные о роли и влиянии состояния микробиома различных слизистых оболочек и кожи в процессе формирования и течения аллергических заболеваний. Наглядно продемонстрированы новые терапевтические подходы к коррекции микробиотических нарушений с целью профилактики и лечения аллергологической патологии у взрослых и детей.

Ключевые слова: микробиом, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия

В последние годы активно изучается потенциальная роль микробиома человека в модуляции иммунологической толерантности и патогенезе аллергических заболеваний. По определению, микробиом представляет собой совокупность микроорганизмов (МО) (бактерий, грибов, археобактерий и простейших) и вирусов, которые колонизируют определенную среду и физиологически, а иногда и патологически сосуществуют в симбиотических отношениях с человеческим организмом [1]. Микробный мир постоянно взаимодействует с человеческим организмом. Мы находимся в ежедневном контакте с бесконечным количеством и бесчисленными разновидностями микробов в окружающей среде. Одни бактерии могут проходить через организм, не причиняя ему никакого вреда, в то время как другие могут вызывать нежелательные последствия для здоровья [2].

Ежегодно отмечается рост различных аллергических патологий. Многие авторы отмечают, что такое быстрое изменение распространенности аллергических заболеваний среди детского населения не могло быть вызвано глобальными эволюционными процессами и генетической предрасположенностью, поэтому акцент причинно-следственных связей сместился в сторону изменений в окружающей среде, а также в образе жизни. Все большее количество людей предпочитают проживать в крупных городах, образ жизни в которых подразумевает определенные особенности питания и гигиены. Сократилось также общее количество детей в семьях, что уменьшает микробное разнообразие из-за более серьезного внимания к вопросам гигиены.

Доказано, что изменение образа жизни, переход от диеты с преимущественно высоким содержанием клетчатки к диете с высоким содержанием жиров и белков, а также выбор в пользу кесарева сечения и кормления

из бутылочки влияют на состав микробиома [3]. В связи с развитием медицины, вакцинопрофилактики, а также медицинской грамотности населения значительно снизилось количество инфекционных заболеваний, что, несомненно, повлияло на общую картину заболеваемости населения [4].

В 1989 г. была представлена концепция, известная как гигиеническая гипотеза роста распространенности аллергических заболеваний. Исследователи предположили, что улучшение методов санитарной обработки продуктов питания, жилья, развитие медицины, использование антибактериальных препаратов и различных антисептиков привели к снижению частоты инфекционных и паразитарных заболеваний. Это в свою очередь повлекло изменение нозологического пейзажа и привело к росту аллергологической патологии с параллельным снижением доли инфекционных заболеваний. Опубликовано достаточно большое количество работ, доказывающих, что в результате взаимодействия микробов с организмом хозяина происходит стимуляция регуляторных иммунных механизмов. Взаимодействие микробов с организмом хозяина, как и взаимодействие с микробиомом самого человека, стимулирует иммунную регуляцию с преобладанием Th1-вектора иммунных реакций [5]. И наоборот, обеднение микробиома, в частности микробиома кишечника, вместе со снижением доли паразитарных и бактериальных инфекций из-за улучшения гигиенических условий неминуемо приводит к росту Th2-опосредованных иммунных реакций. Так, на сегодняшний день доказано, что уменьшение доли паразитарных и микробных инфекций выразилось в снижении RORγt⁺Treg-регуляторных В-клеток, продуцирующих интерлейкин 10. Это в свою очередь привело к смещению вектора иммунных реакций в сторону Th2-реакций с развитием гиперчувстви-



тельности к ранее безобидным антигенам, таким как пыльца или пища [6, 7].

В подтверждение положительного влияния микробного и паразитарного мира на развитие и течение аллергических заболеваний недавно были опубликованы работы, в которых показано, что иммуноглобулины G (IgG), индуцированные плоским червем шистосомой, проявляют блокирующие свойства по отношению к IgE Ara h1, Bet v1, Phl p1, Phl p 5b. Реактивность IgG-шистосомы в основном была обусловлена сходными гликанами, которые присутствуют на гельминтах и растениях, что проявляется блокирующей активностью в отношении аллергических реакций на пыльцу и арахис [8, 9]. Другой механизм блокирующего влияния аллергической реактивности был продемонстрирован с помощью молекулы трансформирующего фактора роста β -белка с цитокиноподобной функцией, продуцируемого многими паразитами, который способен использовать эндогенный путь иммунорегуляции в организме хозяина. Данная молекула может индуцировать Foxp3⁺Treg-клетки. Вместе они потенциально могут связываться с IgE и блокировать FcεRI на тучных клетках [10].

Очевидно, что микробиом в целом, а также микробиота кожи и желудочно-кишечного тракта синергично и сами по себе могут влиять на развитие и течение аллергических заболеваний. В то же время на формирование микробиома может влиять значительное количество факторов. И в настоящее время точкой отсчета формирования микробиома считается уже не путь родоразрешения, а пейзаж микробиома матери во время беременности и даже зачатия [11].

Инновации в молекулярной области, в частности амплификация и секвенирование гена, кодирующего 16S-рибосомальную РНК, позволили получить большое количество данных о различных видах бактерий, присутствующих в организме. Полученные данные позволили составить так называемые карты биогеографии МО, обитающих в таких областях тела, как кожа, кишечник, слизистая оболочка полости рта или влагалища [12].

Первые исследования были направлены на поиск связей между началом аллергических заболеваний и факторов окружающей среды с использованием эпидемиологических данных и разработкой так называемой гигиенической гипотезы: было обнаружено, что респираторные аллергии или атопический дерматит чаще встречаются у детей из маленьких семей, чем у детей из больших семей. Дальнейшие исследования показали, что дети, прожившие первые годы своей жизни в сельской местности, в тесном контакте с животными и потреблявшие непастеризованное молоко, имели более низкую частоту аллергии [13].

Эти исследования привели к предположению о роли микробиома в этих заболеваниях, что позволило выявить некоторые неонатальные и материнские факторы, которые могут повлиять на развитие иммунной системы в первые месяцы жизни и таким образом определить ключевую роль в потенциале развития аллергических заболеваний [14].

Внутриутробное формирование микробиома ребенка

Во время беременности плод испытывает внутриутробный контакт с материнскими микробами [15]. Доказано, что плацента не только функционирует как источник обмена питательных веществ, но и имеет богатый метаболический микробиом. Микробный контакт внутриутробно связан с изменением профиля экспрессии генов (TLR) врожденного иммунитета плода в кишечнике. Примечательно, что, согласно последним исследованиям, особенности врожденного иммунитета могут быть модулированы посредством диетических вмешательств в рацион будущей матери с использованием специфических пробиотиков, а также посредством изменения места проживания во время беременности [11, 16]. Согласно исследованиям, у женщин, беременность которых протекала в сельскохозяйственной среде, отмечалось увеличение количества и повышение эффективности Treg-лимфоцитов, что сопровождалось изменением профиля цитокинов в пуповинной крови новорожденных с преобладанием противовоспалительного вектора.

Микробная популяция в амниотической жидкости, несмотря на низкое изобилие, богатство и разнообразие, также может влиять на формирование микробиома плода [17], что подтверждается наличием в меконии новорожденного микробного пейзажа, практически идентичного таковому в околоплодных водах. Наиболее распространенными в амниотической жидкости являются различные протеобактерии с высоким обилием видов, принадлежащих к семейству *Enterobacteriaceae*, таких как *Enterobacter* и *Escherichia/Shigella*, некоторые типы *Lactobacillus*, *Staphylococcus* и *Streptococcus* [17]. Что касается бифидобактерий, то уже к моменту рождения ребенка данный вид монофилетических (идентичных материнским) микроорганизмов обнаруживается в меконии ребенка, что свидетельствует об интранатальной транслокации данных штаммов бактерий. Примечательно, что среди детей, родившихся путем кесарева сечения, монофилетические бифидобактерии практически не наблюдаются [18]. В подтверждение положительного влияния микробного окружения на формирование микробиома ребенка опубликованы результаты исследований, проведенных на новорожденных, родившихся вагинально или путем кесарева сечения, и показавших, что колонизация различных областей (кожи, рта, кишечника) состоит из таких видов, как *Sneathia* и *Lactobacillus* spp. (бактерии, присутствующие в родовых путях рожениц), в то время как у детей, родившихся путем кесарева сечения, наблюдается преобладание *Staphylococcus* и *Streptococcus* spp. Эти результаты подтверждают предыдущие эпидемиологические исследования, показавшие снижение риска развития аллергических заболеваний у детей, родившихся вагинально [19]. Такое разнообразное микробное окружение во время беременности и родов влияет на экспрессию генов врожденного иммунитета ребенка, что позволяет новорожденному быть более толерантным к микробному окружению вне утробы матери после рождения [20].



Бронхиальная астма, аллергический ринит и микробиота

Концепция единого воспаления верхних и нижних дыхательных путей, основанная на феномене солидарности слизистых оболочек, подробно описана в ряде работ и лежит в основе формирования воспалительного каскада, клинически определяя фенотипы болезни [21]. Исследования потенциальной связи между микробиомом и бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР) были вызваны открытием посредством амплификации ДНК с использованием 16S РНК микробиома легких, что в дальнейшем привело к пересмотру теории о стерильности нижних дыхательных путей [19]. Однако ранее, еще в 2010 г., М. Hilty и соавт. провели культуральное исследование бронхиальных лаважей 20 детей, 17 из которых страдали БА, семь – составляли контрольную группу. В результате было продемонстрировано, что у пациентов с БА микробиомом бронхиального дерева представлен преимущественно бактериями рода *Proteobacteria*, включающего роды *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria*. В контрольной группе здоровых детей микробиом был представлен преимущественно МО типа *Bacteroidetes* рода *Prevotella*, что составляет нормальную флору полости рта [22]. Впоследствии исследование R.P. Dickson и соавт. показало, что МО типа *Firmicutes* также широко распространены у здоровых людей, хотя обычно колонизируют верхние дыхательные пути [23]. В 2007 г. в проспективном исследовании приняли участие 411 новорожденных детей, рожденных от матерей, страдающих БА. Был проведен анализ микробиоты, собранной из аспиринов гипофаринкса в возрасте одного месяца. Далее эти дети находились под наблюдением до возраста пяти лет. На протяжении всего периода наблюдения регистрировались эпизоды ларинготрахеитов, обструктивных бронхитов. В результате наблюдения было установлено, что дети, колонизированные в области гипофаринкса такими МО, как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, или комбинацией этих МО, были подвержены более высокому риску рецидивирующих эпизодов обструктивного бронхита и БА в раннем возрасте [24].

В ряде исследований указывается на меньшую частоту БА у детей, проживающих в сельской местности, по сравнению с теми, кто живет в крупных городах. Предполагается, что контакт с животным миром, преобладание в рационе необработанной пищи (пастеризация и другая промышленная обработка продуктов питания) способствуют снижению риска развития БА [25].

Взаимосвязь кишечного пейзажа и заболеваний бронхолегочной системы была продемонстрирована относительно недавно. В ходе эксперимента выделено две группы мышей, одну из которых кормили пылью из домов, где проживали собаки. В результате было установлено, что у мышей, выкормленных домашней пылью, при стимуляции различными аллергенами, а также респираторно-синцитиальным вирусом отмечалась значительно менее выраженная воспалительная реакция со стороны бронхиального дерева по сравнению с контрольной группой. У мышей экспериментальной группы также на-

блюдалась высокая концентрация *Lactobacillus johnsonii*, что косвенно свидетельствовало о протективном влиянии микробиома кишечника на аллергические реакции легких [26]. Дальнейшие доказательства были представлены недавними исследованиями на мышах, которые показали, что диета, богатая ферментированными продуктами, содержащими МО родов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, увеличивает содержание короткоцепочечных жирных кислот, которые ингибируют дендритные клетки, опосредующие Th2-ответ, тем самым обеспечивая защиту от аллергического воспаления легких [27].

Микробиота и пищевая аллергия

Пищевая аллергия является результатом измененного иммунного ответа на некоторые продукты. На данный момент времени до конца неясно, почему у некоторых людей развивается чувствительность к некоторым продуктам питания, которые большинство переносят нормально, но научные данные свидетельствуют о том, что окружающая среда играет определенную роль в этих процессах [28].

С точки зрения распространенности пищевой аллергии в различных возрастных группах следует отметить, что у маленьких детей пищевая аллергия на молочные и яичные белки является наиболее частой формой сенсибилизации. Однако по мере взросления на первый план выходит сенсибилизация к арахису, орехам, рыбе и морепродуктам [29].

Благодаря последним исследованиям стало очевидно, каким образом тип и характер питания влияют на микробиом. Показано, что колонизация различными МО с последующим взаимодействием с клетками иммунной системы и формированием пищевой толерантности происходит в основном в течение первой тысячи дней между пренатальным и неонатальным периодами. Действительно, в течение этого времени микробиом развивает индивидуальные особенности, приобретая видоспецифичность, которая будет характеризовать его на протяжении всей жизни [30]. Так, при вагинальных родах новорожденный вступает в контакт с микробиомом кишечника и половых путей матери, тем самым способствуя колонизации своих слизистых оболочек бифидобактериями, лактобактериями, бактероидами и клостридиями [31]. При кесаревом сечении колонизация происходит в основном МО кожи матери, что прогностически является неблагоприятным для формирования нормального микробиома [32].

На современном этапе разработки концепции профилактики пищевой аллергии огромное внимание уделяется пропаганде и сохранению грудного вскармливания. Грудное молоко естественным образом колонизируется бифидобактериями и лактобактериями, особенно *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus salivarius* и *Lactobacillus fermentum*, однако оно прежде всего содержит олигосахариды, устойчивые к пищеварительным ферментам, которые в свою очередь способствуют росту бифидобактерий с увеличением короткоцепочечных жирных кислот, иммуномодулирующий эффект которых уже рассматривался в отношении БА. В от-



личие от грудного вскармливания при использовании молочных смесей отмечается диверсификация в сторону преобладания энтерококков рода *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* с параллельным уменьшением представителей рода бифидобактерий, что приводит к снижению продукции короткоцепочечных жирных кислот и, следовательно, к большей воспалительной реакции Th2-лимфоцитов [28].

Эти результаты были использованы для сравнения микробиомов здоровых детей с микробиомами тех детей, которые страдают пищевой аллергией. Было продемонстрировано, что снижение количества видов бифидобактерий и лактобактерий в течение одного-двух месяцев может быть связано с дебютом пищевой аллергии в возрасте до пяти лет, что свидетельствует о защитном эффекте грудного молока от развития пищевой аллергии [33]. Испанские исследователи сравнили 46 детей с аллергией на белки коровьего молока и 46 детей без аллергии, проанализировав микробиом их кишечника. Согласно наблюдениям, дети с пищевой аллергией продемонстрировали большее разнообразие видов бактерий по сравнению со здоровыми детьми. По окончании шестимесячной диеты на основе высокогидролизированных молочных смесей микробиом у аллергических субъектов изменился следующим образом: уменьшилось количество бифидобактерий и увеличилось количество лактобактерий [34].

В рамках другого исследования было продемонстрировано протективное влияние на формирование пищевой толерантности к белкам коровьего молока (БКМ) таких МО, как клостридии и фирмикуты. Оценивался состав микробиома детей с аллергией на БКМ в возрасте трех и шести месяцев. Далее состав микробиома оценивался в возрасте восьми лет. Микробиом, богатый клостридиями и фирмикутами, часто встречался у детей, которые в возрасте восьми лет показали приобретенную толерантность к БКМ, что свидетельствует о потенциальной роли этих микроорганизмов в лечении пищевой аллергии на БКМ [7].

Достоин внимания опубликованное исследование, в рамках которого оценивалась терапевтическая роль в формировании толерантности к БКМ лактобактерий (*L. rhamnosus* GG). С этой целью была синтезирована экстенсивно высокогидролизованная казеиновая формула, дополненная *L. rhamnosus* GG. В группе сравнения дети получали аналогичную смесь, только без *L. rhamnosus* GG. В возрасте 36 месяцев было продемонстрировано, что формирование и приобретение толерантности к БКМ было достоверно и значительно выше у детей, получавших смесь и пробиотик, по сравнению с детьми, получавшими только смесь [35].

Опубликованы данные неконтролируемого исследования, показавшего, что пероральные добавки с *L. rhamnosus* GG могут повысить эффективность пероральной иммунотерапии в индуцировании пищевой толерантности к арахису у детей с аллергией на арахис [36]. Однако необходимы дальнейшие исследования, включая контрольную группу, чтобы определить, будет ли модуляция микробиома во время иммунотерапии

способствовать приобретению стойкой невосприимчивости к пищевым аллергенам.

Таким образом, на сегодняшний день нельзя однозначно утверждать, что пробиотики могут быть важным инструментом в лечении пищевой аллергии. В то же время нельзя и категорически отрицать отсутствие определенного терапевтического эффекта в процессе лечения и профилактики пищевой аллергии.

Микробиота и atopический дерматит

Как уже упоминалось выше, микробиом кожи очень сильно зависит от методов родоразрешения. Если дети, рожденные естественным путем, колонизируются бактериями, принадлежащими к микробиоте желудочно-кишечного тракта и влагалища матери, то дети, рожденные путем кесарева сечения, – бактериями, присутствующими на коже [19]. Это было продемонстрировано в исследовании, опубликованном в 2010 г., в котором был проанализирован микробиом кожи четырех детей, родившихся при вагинальных родах, и шести детей, родившихся путем кесарева сечения. Оно подтвердило, что виды *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Sneathia* species обнаруживались на коже детей, родившихся естественным путем, в то время как *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* были распространены на коже детей, родившихся путем кесарева сечения [36].

Как известно, atopический дерматит (АтД) – заболевание, характеризующееся нарушением кожного барьера и приводящее к увеличению проницаемости кожи, повышению pH, большому риску аллергической сенсибилизации и, как следствие, снижению защиты от резидентных МО, что способствует хроническому рецидивирующему воспалению [37, 38].

Распространенность АтД среди детей неуклонно растет, что, несомненно, отражается в поиске новых решений для профилактики и лечения данного заболевания [39]. Согласно последним сравнительным исследованиям, микробиома кожи у пациентов с АтД и здоровых добровольцев, в данных популяциях выявлены значительные различия в пейзаже микробиома, а также в его межвидовом разнообразии. Неоднократно отмечено преобладание на коже *S. aureus* у пациентов с АтД, а также изменение микробиоты кожи в ответ на топические глюкокортикостероиды. Примечательно, что во время обострения АтД отмечается снижение микробного разнообразия, которое постепенно восстанавливается в ответ на проведение топической глюкокортикостероидной терапии. В то же время при исследовании микробиоты кожи здоровых людей отмечено, что основным представителем микробиома является *S. epidermidis*, который в сочетании с другими бактериями (коагулазонегативными стафилококками) может секретировать антимикробные препараты, ограничивающие чрезмерный рост и образование биопленки *S. aureus* [24].

Распространенность *S. aureus* по сравнению с распространенностью *S. epidermidis* у пациентов, страдающих БА, является полезной отправной точкой для дальнейших научных исследований, направленных в первую очередь на определение его потенциальной роли



в развитии заболевания и связи с кесаревым сечением, ассоциированным с большей восприимчивостью к колонизации *S. aureus*.

Это предположение подтверждается результатами немецкого исследования, опубликованного в 2018 г., в котором была обнаружена более тесная связь между диагнозом АтД и родоразрешением путем кесарева сечения [40].

Важно отметить, что не только состав микробиоты кожи играет важную роль в сохранении целостности кожного барьера как основы здоровья кожи. Патогенетически определенная роль отведена трансдермальной потере липидов, таких как сфингозины и керамиды. Присутствие их на коже является своего рода субстратом для роста МО, антагонистических *S. aureus*. Напротив, их потеря в стадии обострения АтД может способствовать усиленному росту *S. aureus* [41].

Однако не только бактериальные виды микробиоты кожи вовлечены в патогенез АтД: как описано в обзоре N. Lunjani и соавт., грибковая ДНК *Malassezia* была обнаружена на 90% площади пораженной кожи при АтД, и она может способствовать поддержанию воспалительного процесса за счет продукции ряда иммуногенных белков, которые в свою очередь индуцируют выработку провоспалительных цитокинов кератиноцитами кожи [42].

Таким образом, снижение микробного разнообразия кожи больных АтД, а также чрезмерный рост *S. aureus* способствуют поддержанию воспаления в коже. С этой точки зрения перспективным в отношении терапии АтД может служить разработка топических средств, содержащих местные пребиотики, которые могли бы модулировать рост защитной микрофлоры и контролировать избыточный рост *S. aureus* и *Malassezia* [43].

Литература

1. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (10): 4162–4165.
2. Чаплин А.В., Ребриков Д.В., Болдырева М.Н. Микробиом человека. Вестник РГМУ. 2017; 2.
3. Fujimura K.E., Slusher N.A., Cabana M.D., Lynch S.V. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8 (4): 435–454.
4. Lopez A., Mariette X., Bachelez H., et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J. Autoimmun.* 2017; 80: 10–27.
5. Azad M.B., Konya T., Guttman D.S., et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (3): 632–643.
6. Geuking M.B., Cahenzli J., Lawson M.A., et al. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity.* 2011; 34 (5): 794–806.
7. Bunyavanich S., Shen N., Grishin A., et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1122–1130.
8. Igetei J.E., El-Faham M., Liddell S., Doenhoff M.J. Antigenic cross-reactivity between *Schistosoma mansoni* and peanut: a role for cross-reactive carbohydrate determinants (CCDs) and implications for the hygiene hypothesis. *Immunology.* 2017; 150 (4): 506–517.
9. Igetei J.E., El-Faham M., Liddell S., et al. Antigenic cross-reactivity between *Schistosoma mansoni* and pollen allergens from the birch tree (*Betula verrucosa*) and Timothy grass (*Phleum pratense*): involvement of shared glycan epitopes and implications for the hygiene hypothesis. *Int. J. Parasitol.* 2018; 48 (5): 345–357.
10. Johnston C.J.C., Smyth D.J., Kodali R.B., et al. A structurally distinct TGF- β mimic from an intestinal helminth parasite potently induces regulatory T cells. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1741.
11. Younes J.A., Lievens E., Hummelen R., et al. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol.* 2018; 26 (1): 16–32.
12. Gilbert J.A., Blaser M.J., Caporaso J.G., et al. Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* 2018; 24 (4): 392–400.
13. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., et al. The microbiome in allergic disease: current understanding and future opportunities – 2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 1099–1110.
14. Frei R., Akdis M., O'Mahony L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015; 31 (2): 153–158.
15. Ходжаева З.С., Горина К.А., Тимошина И.В., Припутневич Т.В. Программирование здоровья новорожденного – роль материнского микробиома. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7 (4): 61–65.
16. Pfefferle P.I., Büchele G., Blümer N., et al. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 108–115.e153.
17. Collado M.C., Rautava S., Aakko J., et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23129.
18. Makino H., Kushiro A., Ishikawa E., et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e78331.
19. Di Cicco M.E., Licari A., Leone M., et al. Impatto del microbioma – polmonare e intestinale sull'asma // <https://www.univadis.it/viewarticle/impatto-del-microbioma-polmonare-e-intestinale-sull-asma>.
20. Rautava S., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2012; 102 (3): 178–184.



21. Татаурщикова Н.С. Особенности аллергического воспаления в оценке фенотипов аллергического ринита. Фарматека. 2018; 51: 12–15.
22. Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 2010; 5 (1): e8578.
23. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Freeman C.M., et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015; 12 (6): 821–830.
24. Bisgaard H., Hermansen M.N., Buchvald F., et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (15): 1487–1495.
25. Gray L.E., O'Hely M., Ranganathan S., et al. The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma. Front. Immunol. 2017; 8: 365.
26. Fujimura K.E., Demoor T., Rauch M., et al. House dust exposure mediates gut microbiome Lactobacillus enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014; 111 (2): 805–810.
27. Trompette A., Gollwitzer E.S., Yadava K., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat. Med. 2014; 20 (2): 159–166.
28. Berin M.C., Sampson H.A. Mucosal immunology of food allergy. Curr. Biol. 2013; 23 (9): R389–R400.
29. Branum A.M., Lukacs S.L. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. NCHS Data Brief. 2008; (10): 1–8.
30. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., et al. The first thousand days – intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. Pediatr. Allergy Immunol. 2014; 25 (5): 428–438.
31. Penders J., Thijs C., Vink C., et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. 2006; 118 (2): 511–521.
32. Biasucci G., Benenati B., Morelli L., et al. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. J. Nutr. 2008; 138 (9): 1796S–1800S.
33. Sjögren Y.M., Jenmalm M.C., Böttcher M.F., et al. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. Clin. Exp. Allergy. 2009; 39 (4): 518–526.
34. Thompson-Chagoyan O.C., Vieites J.M., Maldonado J., et al. Changes in faecal microbiota of infants with cow's milk protein allergy – a Spanish prospective case-control 6-month follow-up study. Pediatr. Allergy Immunol. 2010; 21 (2 Pt. 2): e394–e400.
35. Canani R.B., Di Costanzo M., Bedogni G., et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (6): 1906–1913.e4.
36. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M., et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc. Natl. Acad. Sci U S A. 2010; 107 (26): 11971–11975.
37. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: atopический дерматит у детей – обновление 2019 (краткая версия). Часть 1. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2020; 1: 4–25.
38. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Русанова А.С. Ведение пациентов с atopическим дерматитом в рутинной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (2): 72–78.
39. Petersen E.B.M., Skov L., Thyssen J.P., Jensen P. Role of the gut microbiota in atopical dermatitis: a systematic review. Acta Derm. Venereol. 2019; 99 (1): 5–11.
40. Gerlich J., Benecke N., Peters-Weist A.S., et al. Pregnancy and perinatal conditions and atopical disease prevalence in childhood and adulthood. Allergy. 2018; 73 (5): 1064–1074.
41. Galli E., Maiello N., Ricci G. Il “perché” dello skin care nella dermatite atopica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica. 2018; 3: 22–30.
42. Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasiak Z., et al. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: Microbiome. Allergy. 2018; 73 (12): 2314–2327.
43. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W., et al. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. J. Allergy Clin. Immunol. 2019; 143 (2): 467–485.

Microbiome and Allergic Diseases in Children

N.S. Tataurshchikova, MD, PhD, Prof., A.V. Maksimova, PhD

Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia

Contact person: Anna V. Maksimova, maximova_av@rudn.ru

The article presents current data on the role and influence of the microbiome state of various mucous membranes and skin in the formation and course of allergic diseases. New therapeutic approaches to the correction of microbiotic disorders for the prevention and treatment of allergic pathology in adults and children are also clearly demonstrated.

Key words: microbiome, atopical dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, food allergy



Нужна медицинская книга?
Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!
СРАВНИТЕ ЦЕНЫ
И УБЕДИТЕСЬ
САМИ!



23-24 ноября 2023 г.

г. Москва

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии

Immunology and Molecular Allergology Congress

Трансляция на образовательном
медицинском портале Medtouch



Регистрация на сайте:

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, пневмония, герпесвирусные, урогенитальные инфекции и др.)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам¹



Russian Pharma Awards®

Лауреат премии «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года. Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации, ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 66–74.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; raspm.ru; niidi.ru.

³ Премия Russian Pharma Awards 2022.

Инструкция по медицинскому применению Р N001142/02, Р N001142/01 и Р N000017/01.

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020.