

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://journal.adair.ru/>

В НОМЕРЕ:

ПРИМЕНЕНИЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ
КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ
В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНО-
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ И АППАРАТНАЯ
ОЦЕНКА СВОЙСТВ
И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА
С ФИЛАГРИНОЛОМ
(«АДМЕРА») ПРИ
АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ
У ДЕТЕЙ

КЛИНИКО-
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ
С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ
ОСТРОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА,
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
И ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

НОМЕР 2 (73) ИЮНЬ 2023
NUMBER 2 (73) JUNE 2023



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

2⁽⁷³⁾ 2023

РЕКОМЕНДОВАНО ПРИ ТЕРАПИИ ДЕРМАТИТОВ:

АТОПИЧЕСКОГО, КОНТАКТНОГО И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО

Atoderm

Бальзам Интенсив

Противозудное действие

Восстанавливает
защитный барьер

75, 200, 500 мл

Предотвращает
обострение экземы

на **76%**⁽¹⁾
в течение 6
месяцев

НАСЫЩЕННАЯ
И КОМФОРТНАЯ ТЕКСТУРА

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Atoderm
Intensive baume

Ultra-apaisant
Restaure, relipide
Anti-démangeaisons
**Peaux sensibles très sèches
irritées à atopiques**

Ultra-soothing balm
Repairs, restores lipids
Anti-itching
**Very dry, irritated to atopic
sensitive skin**



BREVET/PATENT SKIN BARRIER THERAPY™

Care first. ✕ N A O S

500 ml e

16.7 FL.OZ.

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ПАЛЬМИТОИЛЭТАНОЛАМИД (ПЭА)

Противозудное действие

Успокаивает кожу
и снижает желание почесаться

ПАТЕНТ ЛИПИЖЕНИУМ™

Липидовосстанавливающее
действие

Укрепляет защитный барьер

ПАТЕНТ SKIN BARRIER THERAPY™

Сохраняет баланс микробиома

Препятствует адгезии
и пролиферации *Staphylococcus aureus*

(1) Двойное слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование с контролем смягчающих средств, проведенное с Atoderm Бальзам Интенсив на 130 детях в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, Польша, 2013.

ФЕНКАРОЛ® – ЗА ДЕТСТВО БЕЗ ЗУДА И АЛЛЕРГИИ^{*,1-4}

Если замучила
аллергия!



*Фенкарол® (хифенадин) показан для терапии аллергических состояний, в том числе сопровождающихся кожным зудом.

1. Ильченко С.И. и соавт. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол при atopическом дерматите у детей дошкольного возраста. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Киев. 2014. № 9–10 (78–79). С. 51–54. 2. Зубаренко А.В. и соавт. Лечение алергодерматозов в педиатрической практике. Материалы IV Юбилейной международной конференции АО «Olainfarm». – Латвия, Рига. – 12 октября 2012. – С. 42–46. 3. Лусс Л.В. и соавт. Антигистаминные препараты в общеклинической практике: Вопросы и ответы. В помощь практикующему врачу. 2017 г. 184 с. 4. ИМП Фенкарол® 10,25 мг от 13.03.2018 г.

Фенкарол®. МНН: хифенадин. Регистрационный номер: ПН015541/01. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: противоаллергическое средство, H1-гистаминовых рецепторов блокатор. Код АТХ: R06A. Показания к применению: поллиноз, острая и хроническая крапивница, ангионевротический отек, аллергический ринит, дерматозы, в том числе экзема, псориаз, atopический дерматит, кожный зуд. Противопоказания: индивидуальная непереносимость препарата; беременность, период лактации; детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы); дефицит сахарозы/изомальтозы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственное средство содержит сахарозу. С осторожностью: при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и почек. Особые указания. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Не рекомендуется применять на протяжении всей беременности. При необходимости применения во время беременности следует тщательно взвесить соотношение предполагаемой пользы для матери и риска для плода. При необходимости лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы: внутрь после еды. Схема дозирования препарата совпадает при всех показаниях к применению. На дозирование хифенадина может оказывать влияние выраженность аллергической реакции, индивидуальная чувствительность пациента, а также выраженность возможных побочных эффектов. Взрослым по 25–50 мг 2–4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения в среднем 10–20 дней. При необходимости курс лечения повторяют. Детям от 3 до 7 лет по 10 мг 2 раза в день; от 7 до 12 лет – по 10–15 мг 2–3 раза в день; старше 12 лет – по 1 таблетке 25 мг 2–3 раза в день. Длительность курса 10–15 дней. Побочное действие: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, сонливость, аллергические реакции, головная боль. Передозировка. Симптомы: сухость слизистых оболочек, головная боль, рвота, боли в животе и другие диспепсические явления. Лечение симптоматическое. Необходимо промыть желудок, принять активированный уголь, немедленно обратиться к врачу. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: обладая слабыми m-холиноблокирующими свойствами, может снижать моторику желудочно-кишечного тракта и увеличивать всасывание медленно абсорбирующихся лекарственных средств (например, антикоагулянты непрямого действия – кумарины). Влияние на способность управлять транспортными средствами: лицам, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций следует предварительно определить (путем краткосрочного назначения), не оказывает ли препарат седативного эффекта. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: без рецепта. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 24.04.2020 г. на основании ИМП от 13.03.2018 г.

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

СМУРФИКИ®



© 2022
Lic. I.M.P.S. (Brussels)
www.smurf.com

125212, г. Москва,
Головинское шоссе, д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137А
Тел./факс +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

IF
OlainFarm

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 2 (73), июнь 2023 г.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию. Журнал основан в 2003 году. С 2003–2004 гг. носил название «Научно-практический журнал Аллергология и иммунология в педиатрии». В 2004 году переименован и носит название «Аллергология и иммунология в педиатрии».

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕЧАТНЫЙ ОРГАН АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

Учредитель и издатель:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, тел.: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор

Ю. С. Смолкин, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, вице-президент АДАИР, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Н. А. Лян, к.м.н., ведущий научный сотрудник, ГАУЗ МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва, Россия

Главный научный консультант

И. И. Балаболкин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия

Научный консультант

Р. Я. Мешкова, д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Заместитель научного консультанта

С. С. Масальский, к.м.н., ответственный секретарь АДАИР, Общероссийская общественная организация «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», Москва, Россия

Редакционная коллегия



Э. Б. Белан — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Р. А. Белолова** — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; **О. В. Борисова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Е. А. Бородулина** — д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Булакова** — д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; **А. В. Жестков** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **О. В. Зайцева** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; **И. Н. Захарова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **А. В. Караулов** — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **И. В. Кондратенко** — д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; **Н. Г. Короткий** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Корсунская** — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; **А. В. Кудрявцева** — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **Л. В. Лусс** — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; **С. Г. Макарова** — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия; **Т. Г. Маланicheva** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Маложинская** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** — д.м.н., профессор кафедры, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачёва** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; **Д. Ю. Овсянников** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **А. Н. Пампура** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **Д. В. Пенчуков** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБНУ ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **О. Б. Тамразова** — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; **Р. Ф. Хакимова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **М. А. Хан** — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; **А. А. Чебуркин** — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **Э. В. Чурыкина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — д.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шурин** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические и медицинские науки).

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.06.2023 г. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons . Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 73 • Number 2 • June 2023

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum). The journal was founded in 2003. From 2003–2004 it was called Scientific and Practical Journal of Allergology and Immunology in Pediatrics. From 2004 to the present time it is called «Allergology and Immunology in Pediatrics». The journal is published 4 times a year.

OFFICIAL JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Founder and publisher of the journal:

Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russian Federation, phone: +7 495 2257104, www.adair.ru • adair@adair.ru

With support of

Kazan State Medical University
Samara State Medical University
Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia

Editor-in-Chief

Smolkin Yuri S., Dr. of Sci., professor of Department of Clinical Immunology and Allergology, vice-president APAIR, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Associate Editor

Lyana Natalya A., Cand. of Sci., Leading Research Associate, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., Dr. of Sci., professor, corresponding member of RAS, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Deputy Scientific Consultant

Masalskiy Sergey S., Cand. of Sci., APAIR Secretary, Physician, Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Moscow, Russian Federation

Editorial Board



Belan Eleonora B. — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Belovolova Rozaliya A.** — Dr. of Sci., Assistant of the Department of Internal Medicine № 1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Borisova Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Borodulina Elena A.** — Dr. of Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Bulgakova Vilya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Chebуркин Andrei A.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Churyukina Ella V.** — Cand. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Karaulov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Khakimova Rezeda F.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Khan Maya A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Kondratenko Irina V.** — Dr. of Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Korotky Nikolay G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Korsunskaya Irina M.** — Dr. of Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Kudryavtseva Asya V.** — Dr. of Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Luss Ludmila V.** — Dr. of Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Macharadze Dali** — Dr. of Sci., Professor of the Department, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Makarova Svetlana G.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Malanicheva Tatiana G.** — Dr. of Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maluzhinskaya Natalia V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Markova Tatiana P.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnosics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Migacheva Natalya B.** — Dr. of Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Munblit Daniil B.** — Dr. of Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Ovsyannikov Dmitry U.** — Dr. of Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Pampura Alexander N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Pechkurov Dmitry V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Revyakina Vera A.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Shevtsov Maxim A.** — Dr. of Sci., FSBEI HEI P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Shurin Michael** — Dr. of Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Smirnova Galina I.** — Dr. of Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Tamrazova Olga B.** — Dr. of Sci., professor, Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Zakharova Irina N.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Zaytseva Olga V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Zhestkov Aleksander V.** — Dr. of Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

The journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» is registered with the Ministry of Press, Broadcasting and Mass Communications Russian Federation. Registration number: PI No. 77-17742 dated March 9, 2004. The magazine was printed in the printing house of JSC «PFOP», Russia, 142100, Podolsk, Revolutionary avenue, 80/42. Edition: 1000 copies. The issue is signed for publication: June 20, 2023. The journal materials are distributed under a Creative Commons license.

The magazine is published 4 times a year. A subscription to the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» can be issued at any post office in Russia.

The subscription index of the publication is 47432. The price is free.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ <i>А. С. Гинзбург, А. П. Кирюткина, Н. Б. Мигачёва</i>	6
КЛИНИЧЕСКАЯ И АППАРАТНАЯ ОЦЕНКА СВОЙСТВ И ПЕРЕНОСИМОСТИ КРЕМА С ФИЛАГРИНОЛОМ («АДМЕРА») ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ <i>С. С. Масальский, Ю. С. Смолкин, О. Ю. Смолкина</i>	16
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ПОВТОРНЫМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА, РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>А. Г. Чувирова, М. Н. Ярцев</i>	33

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПО СЛЕДАМ V ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)	
АНАЛИЗ УРОВНЯ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ <i>Ю. В. Быков, В. А. Батурич</i>	44
СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К ГРИБАМ РОДА <i>ALTERNARIA</i> У ДЕТЕЙ В САМАРЕ <i>К. С. Мазоха, М. В. Манжос, Н. Н. Жукова, Е. В. Макова, Т. В. Моисеева</i>	47
МЕТАБОЛИЗМ ПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>С. В. Петричук, О. В. Курбатова, Д. Г. Купцова, Т. В. Радыгина, Е. В. Фрейдлин</i>	50
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ В ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Т. В. Радыгина, С. В. Петричук, О. В. Курбатова, Д. Г. Купцова, А. С. Потапов</i>	54
АНАЛИЗ ПРОФИЛЕЙ АНТИТЕЛ IgE К ПИЩЕВЫМ И ПЫЛЬЦЕВЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЕЙ НА БЕРЕЗУ И ОРАЛЬНЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>М. А. Сновская, Е. Л. Семикина, С. Г. Макарова, О. А. Ерешко, Д. С. Ясаков, А. А. Галимова</i>	57
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА ПЕДИАТРА <i>Р. Н. Хоха, Н. С. Парамонова</i>	60
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ СРЕДИ ДЕТЕЙ АЛТАЙСКОГО КРАЯ <i>Н. В. Шахова, Ю. Б. Лебедева</i>	63
КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПЕРИОДИЧЕСКИЙ СИНДРОМ МАКЛА — УЭЛЛСА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ <i>Н. В. Шахова, В. В. Буренкина</i>	66

ORIGINAL ARTICLES

THE USE OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION IN CHILDREN IN REAL OUTPATIENT CLINIC PRACTICE <i>A. S. Ginzburg, A. P. Kiryutkina, N. B. Migacheva</i>	6
CLINICAL AND HARDWARE EVALUATION OF MOISTURIZING PROPERTIES AND TOLERABILITY OF A EMOLLIENT CREAM WITH FILAGRINOL ("ADMERA") IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN <i>S. S. Masalskiy, Yu. S. Smolkin, O. Yu. Smolkina</i>	16
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC OF CHILDREN WITH RECURRENT EPISODES OF ACUTE LARYNGOTRACHEITIS, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, OTORHINOLARYNGOLOGICAL DISEASES <i>A. G. Chuvirova, M. N. Yartsev</i>	33

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

FOLLOWING THE V ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)	
ANALYSIS THE LEVEL OF AUTOANTIBODIES IN DIABETIC KETOACIDOSIS IN PEDIATRIC PRACTICE <i>Yu. V. Bykov, V.A. Baturin</i>	44
SENSITIZATION TO <i>ALTERNARIA</i> IN CHILDREN IN SAMARA <i>K. S. Mazokha, M. V. Manzhos, N.N. Zhukova, E. V. Makova, T. V. Moiseeva</i>	47
METABOLISM OF LYMPHOCYTE POPULATIONS IN HEALTHY CHILDREN AND PATIENTS WITH IMMUNE-DEPENDENT DISEASES <i>S. V. Petrichuk, O. V. Kurbatova, D. G. Kuptsova, T. V. Radygina, E. V. Freidlin</i>	50
DETERMINATION OF ENZYMES OF GLYCOLYSIS AND OXIDATIVE PHOSPHORYLATION IN LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH IMMUNO-DEPENDENT DISEASES <i>T. V. Radygina, S. V. Petrichuk, O. V. Kurbatova, D. G. Kuptsova, A.S. Potapov</i>	54
ANALYSIS OF IGE ANTIBODY PROFILES TO FOOD AND POLLEN PLANT ALLERGENS IN CHILDREN WITH BIRCH ALLERGY AND ORAL ALLERGIC SYNDROME <i>M.A. Snovskaya, E.L. Semikina, S. G. Makarova, O.A. Ereshko, D.S. Yasakov, A.A. Galimova</i>	57
PHENOTYPIC FEATURES OF A PATIENT WITH BRONCHIAL ASTHMA IN THE CLINICAL PRACTICE OF A PEDIATRICIAN <i>R.N. Khokha, N.S. Paramonova</i>	60
THE PREVALENCE AND NOSOLOGICAL STRUCTURES OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES AMONG CHILDREN IN THE ALTAI REGION <i>N. V. Shakhova, Ju. B. Lebedeva</i>	63
CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME MUCKLE – WELLS: A CASE REPORT <i>N. V. Shakhova, V. V. Burenkina</i>	66

Применение антибактериальных препаратов в лечении коронавирусной инфекции у детей в реальной амбулаторно-поликлинической практике

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-6-15>

Статья поступила 06.03.2023

Статья принята в печать 17.04.2023

УДК 616.98:578.834.1-085-053.2:615.281

Источник финансирования отсутствует.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

А. С. Гинзбург, А. П. Кириюткина, Н. Б. Мигачёва*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия***Гинзбург Анна Сергеевна** — ассистент кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0005-0810-6912, e-mail: a.s.dudina@samsmu.ru.**Кириюткина Анастасия Петровна** — ординатор кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0001-6993-0746, e-mail: a-senkova@mail.ru.**Мигачёва Наталья Бегиевна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Аннотация

Введение. В свете имеющихся данных о необоснованном применении антибиотиков у детей при острых респираторных вирусных инфекциях частота назначения антибактериальных препаратов детям с новой коронавирусной инфекцией в реальной клинической практике представляет большой практический и научный интерес.

Целью проведенного исследования стало изучение частоты применения антибактериальной терапии и выявление факторов, повышающих риск необходимости в антибиотиках, у детей с коронавирусной инфекцией на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование на базе детских поликлиник г. Самары в период с ноября 2021 года по июль 2022 года, включившее анкетирование родителей и анализ амбулаторных карт 100 детей, находившихся на амбулаторном наблюдении и лечении по поводу COVID-19. Проведен анализ частоты назначения им антибиотиков и потенциальных факторов, предрасполагающих к их назначению детям с COVID-19. Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics 25 и проведением сравнительного анализа.

Результаты. Частота применения антибиотикотерапии по результатам проведенного исследования составила 11 % и не превысила российских среднестатистических данных (14,3 %). При анализе факторов, влияющих на принятие решения врача о назначении ребенку с коронавирусной инфекцией антибиотика, наиболее важными оказались рецидивирующие респираторные инфекции в анамнезе (дети из группы ЧБД), а также наличие сопутствующих заболеваний и фоновых состояний у детей, в первую очередь хронических заболеваний бронхолегочной и нервной системы.

Обсуждение. Назначение антибиотиков детям с новой коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе остается эмпирическим в связи с ограничениями использования лабораторных и инструментальных методов дополнительного обследования ребенка, объективизирующих вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции. Несмотря на это, частота применения антибиотикотерапии по результатам проведенного исследования составила 11 % и не превысила российских среднестатистических данных (14,3 %), а также средней частоты применения антибиотиков при ОРВИ у детей в Российской Федерации (21,5–23,3 %).

Ключевые слова: дети, COVID-19, коронавирусная инфекция, острая респираторная вирусная инфекция, антибактериальная терапия, антибиотики.

Для цитирования: Гинзбург АС, Кириюткина АП, Мигачёва НБ. Применение антибактериальных препаратов в лечении коронавирусной инфекции у детей в реальной амбулаторно-поликлинической практике. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 6–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-6-15>

Для корреспонденции:

Гинзбург Анна Сергеевна, ассистент кафедры педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Адрес: 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: a.s.dudina@samsmu.ru.

For correspondence:

Anna S. Ginzburg, assistant of the Department of Pediatrics IPO FSBEI HE «Samara State Medical University» MOH Russia.

Address: 89 Chapaevskaya Str., Samara, 443099, Russia.

E-mail: a.s.dudina@samsmu.ru.

The use of antibacterial drugs in the treatment of coronavirus infection in children in real outpatient clinic practice

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-6-15>

Received 06.03.2023

The article is accepted for publication 17.04.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

A. S. Ginzburg, A. P. Kiryutkina, N. B. Migacheva

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, 443099, Russia

Ginzburg Anna Sergeevna — assistant of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0009-0005-0810-6912, e-mail: a.s.dudina@samsmu.ru.

Kiryutkina Anastasia Petrovna — Resident of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0009-0001-6993-0746, e-mail: a-senkova@mail.ru.

Migacheva Natalia Begievna — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Abstract

Introduction. In light of the available data on the unjustified use of antibiotics in children with acute respiratory viral infections, the frequency of prescribing antibacterial drugs to children with a new coronavirus infection in real clinical practice is of great practical and scientific interest.

The aim of the study was to study the frequency of antibiotic therapy and identify factors that increase the risk of needing antibiotics in children with coronavirus infection at the outpatient stage.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study was conducted on the basis of children's polyclinics in Samara from November 2021 to July 2022, which included a survey of parents and an analysis of outpatient records of 100 children who were under outpatient observation and treatment for COVID-19. An analysis was made of the frequency of prescribing antibiotics to them and potential factors predisposing to their prescribing to children with COVID-19. The obtained data were subjected to statistical processing using the IBM SPSS Statistics 25 program and a comparative analysis.

Results. The frequency of use of antibiotic therapy according to the results of the study was 11% and did not exceed the Russian average data (14.3%). When analyzing the factors influencing the doctor's decision to prescribe an antibiotic to a child with coronavirus infection, the most important were a history of recurrent respiratory infections (children from the FIC group), as well as the presence of concomitant diseases and background conditions in children, primarily chronic bronchopulmonary diseases and nervous system.

Discussion. The prescription of antibiotics for children with a new coronavirus infection at the outpatient stage remains empirical due to the limitations of the use of laboratory and instrumental methods for additional examination of the child, which objectifies the likelihood of a secondary bacterial infection. Despite this, the frequency of antibiotic use according to the results of the study was 11% and did not exceed the Russian average data (14.3%), as well as the average frequency of antibiotic use for acute respiratory viral infections in children in the Russian Federation (21.5–23.3%).

Keywords: children, COVID-19, coronavirus infection, antibiotic therapy, antibiotics.

For citation: Ginzburg AS, Kiryutkina AP, Migacheva NB. The use of antibacterial drugs in the treatment of coronavirus infection in children in real outpatient clinic practice. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 2: 6–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы — давно известные возбудители острых респираторных заболеваний, однако до начала XXI века этот вирус не ассоциировался с опасными инфекциями. С 2002 до 2012 года были изучены коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV, ставшие возбудителями атипичной пневмонии и отличающиеся от предшественников более высокой патогенностью [1]. В конце 2019 года человечество столкнулось с новым коронавирусом — SARS-CoV-2, которому удалось стереть границы стран и континентов и привести к развитию пандемии, с которой медицинское сообщество сражается в течение последних 3 лет. На

первых этапах пандемии регистрировалась низкая заболеваемость COVID-19 у детей по сравнению со взрослыми, также отмечалось, что клиника у детей характеризуется преимущественно легким или бессимптомным течением, при этом дети рассматривались в качестве важного звена в распространении инфекции [2–5]. Однако в последующем заболеваемость детей стала проявлять тенденцию к росту, и удельный вес возрастной группы от 0 до 17 лет к началу 2022 года достиг 13% [6], а среднетяжелое и тяжелое течение стало регистрироваться все чаще [7].

В условиях пандемии COVID-19 особенно актуальной стала проблема нерационального назна-

чения антибиотиков. В соответствии с клиническими рекомендациями назначение антибиотиков является оправданным при присоединении бактериальной инфекции [8], но известно, что частота бактериальных осложнений при COVID-19 не была высокой. Так, в метаанализе 24 исследований, включавших 3 338 пациентов, частота бактериальной ко-инфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5%; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3% пациентов [1, 9]. Несмотря на то что назначение антибактериальной терапии при вирусных инфекциях не является обоснованным и не рекомендуется на ранних стадиях заболевания, применение антибиотиков при COVID-19 в начале пандемии достигало в России 80–90% [7, 10, 11] и 70–80%, по данным зарубежных исследований [12, 13]. Данная тенденция отмечалась как в амбулаторной практике, так и в стационарах, а наличие бактериальных осложнений и их возможный источник часто оставались неопределенными [14].

Необоснованное назначение антибиотиков у детей при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) давно является актуальной проблемой педиатрии. В 79,6% случаев таких обращений у детей диагностируется острая вирусная инфекция («ринофарингит», «назофарингит», «ринит», код МКБ-10 J06.9), при этом системные антибиотики назначаются в 23% случаев. При этом по результатам изучения практики лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ в 84% случаев такие назначения следует оценить как необоснованные. В течение последних нескольких лет частота назначения антибактериальных препаратов при ОРВИ детям в амбулаторном звене значимо не изменилась, но отмечается некоторая тенденция к ее снижению: так, в 2017 г. антибиотикотерапию получали 23,3% детей с ОРВИ, в 2018 г. — 22,9%, в 2019 г. — 22,7% и в 2020 г. — 21,5% [15]. По результатам других исследований, охватывающих 18 городов РФ, частота системной антибактериальной терапии при неосложненных ОРВИ достигала в среднем 59,6% [16].

В соответствии с временными методическими рекомендациями по ведению детей с новой коронавирусной инфекцией к особенностям оказания им первичной медико-санитарной помощи относятся: режим изоляции на дому, отсутствие

объективного мониторинга состояния пациента, ограничение применения дополнительных исследований [1]. Ключевым моментом в тактике лечения COVID-19 у детей при амбулаторном ведении может являться решение педиатра о назначении антибактериальной терапии, что, как правило, является необходимым при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и может требовать госпитализации ребенка. Таким образом, актуальным является вопрос о частоте назначения в реальной амбулаторно-поликлинической практике антибактериальной терапии детям с коронавирусной инфекцией и причин для их использования.

ЦЕЛЬЮ проведенного исследования являлось изучения частоты применения антибактериальной терапии и выявление факторов, повышающих риск необходимости в антибиотиках, у детей с коронавирусной инфекцией на амбулаторно-поликлиническом этапе.

МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проведено ретроспективное одномоментное исследование течения коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) у детей. Наблюдение за пациентами проводилось на базах детских поликлиник Куйбышевского, Самарского и Промышленного районов города Самары в период с ноября 2021 года по июль 2022 года. Критериями включения в исследование являлись: наличие в анамнезе подтвержденного случая COVID-19 (диагноз по МКБ U07.1), отсутствие госпитализации по поводу коронавирусной инфекции, добровольное согласие законного представителя ребенка на участие и обработку персональных данных. Сбор данных осуществлялся посредством опроса родителей, путем анкетирования и работы с амбулаторными картами детей. В исследование было включено 100 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет. В ходе анализа полученных данных была изучена частота назначения антибиотиков у детей с коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе и проведен анализ потенциальных факторов, предрасполагающих к назначению антибиотиков детям с COVID-19. Для этого все дети были разделены на две группы в зависимости от применения антибактериальной терапии при лечении коронавирусной инфекции: в первой группе — дети, получившие курс лечения ан-

тибиотиком, во второй группе — дети, в лечении которых антибиотик не применялся.

Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics 25 и проведением сравнительного анализа. Результаты номинальных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Для оценки различий номинальных показателей (долей) использовали критерий χ^2 Пирсона. Количественные признаки в силу скошенной формы распределения представлены медианой и квартилями: Me [Q1; Q3], сравнения групп выполняли по критерию Манна — Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 100 детей, вошедших в итоговый анализ, лечение антибиотиками получили 11 пациентов (11 %), которые составили первую (основную) группу, ко второй группе было отнесено 89 детей (89 %), в лечении которых не использовалась антибактериальная терапия. Возраст детей составил 5,8 [1,4; 11,6] года (возраст девочек — 6,3 [2,6; 12,8] года, мальчиков — 4,6 [1,8; 11,0] года).

Разделение по полу в данных группах детей оказалось одинаковым: в первой группе 54,5 % мальчиков и 45,5 % девочек, во второй группе 57,3 % и 42,7 % соответственно. Возраст детей, получивших антибиотик, составил 6,9 [5,4; 11,5] года, что несколько больше возраста детей, не получивших антибиотик, составившего 5,0 [1,7; 11,6] года ($p > 0,05$), хотя разница оказалась недостоверной.

При анализе течения коронавирусной инфекции и развития осложнений у детей изучаемых групп оказалось, что у 59 % пациентов отмечалось легкое течение заболевания, а у 41 % — среднетяжелое, тяжелого течения заболевания ни у одного наблюдаемого пациента отмечено не было. В случае назначения антибиотика в большинстве случаев отмечалось среднетяжелое течение: в первой группе зафиксировано 10 (90,9 %) случаев среднетяжелого течения коронавирусной инфекции и 1 (9,1 %) — легкого течения. Во второй группе, напротив, чаще встречалось легкое течение — у 58 детей (65,2 %), а средняя степень тяжести диагностирована у 31 ребенка (34,9 %) ($p < 0,05$). В целом частота применения антибиотикотерапии при среднетяжелом течении заболевания составляет 24,4 %, а при легком течении 1,7 %. Тем не менее

в связи с небольшим общим количеством случаев назначения антибиотикотерапии, разница в их использовании у детей с разной степенью тяжести заболевания оказалась недостоверной.

Из 11 детей, получивших антибиотики, 3 пациента имели диагностированные осложнения в виде отита, синусита, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП). 8 пациентам антибактериальная терапия была назначена в связи с более выраженными клиническими проявлениями в виде выраженной интоксикации, фебрильной лихорадки, в связи с наличием сопутствующего фонового заболевания (5 детей с аллергическими заболеваниями, 2 детей с заболеванием нервной системы, 1 ребенок с бронхиальной астмой).

В ранние сроки (на 2–3-й день болезни) антибиотик начали получать 4 ребенка: 1 — с сопутствующим диагнозом бронхиальная астма, выраженным интоксикационным синдромом, фебрильной лихорадкой, 2 — с клиникой ларинготрахеита, 1 — с лабораторно подтвержденным осложнением (ИМВП). При этом раннее назначение антибиотикотерапии у 3 детей без осложнений можно считать преждевременным и необоснованным. С 4-го дня болезни была назначена антибактериальная терапия 3 детям, еще 3 пациентам — с 5-го дня. В этих случаях антибиотики назначались в связи с выраженной интоксикацией, фебрильной лихорадкой, катаральным синдромом, развитием осложнений (отит и синусит). Еще 1 ребенок получал антибактериальное лечение с 9-го дня болезни в связи с длительным периодом лихорадки, хотя результаты последующих лабораторных и инструментальных исследований (общий клинический анализ крови и компьютерная томография легких) не выявили патологических изменений и признаков бактериальных осложнений.

Анализ клинических проявлений COVID-19 у обследованных пациентов показал, что все 11 детей, получивших антибиотик (100 %), имели симптомы интоксикации, во второй группе интоксикационный синдром встречался реже — у 76 детей (85,4 %) ($p < 0,05$). Катаральный синдром одинаково часто диагностировался в обеих группах — 90,9 % и 93,3 % соответственно. Клиническая картина ларинготрахеита регистрировалась в первой группе несколько чаще, чем во второй — у 5 (35,5 %) и 22 (24,7 %) детей соответственно ($p > 0,05$). В результате из 27 детей с ларинготрахеитом 5 (18,5 %) получали лече-

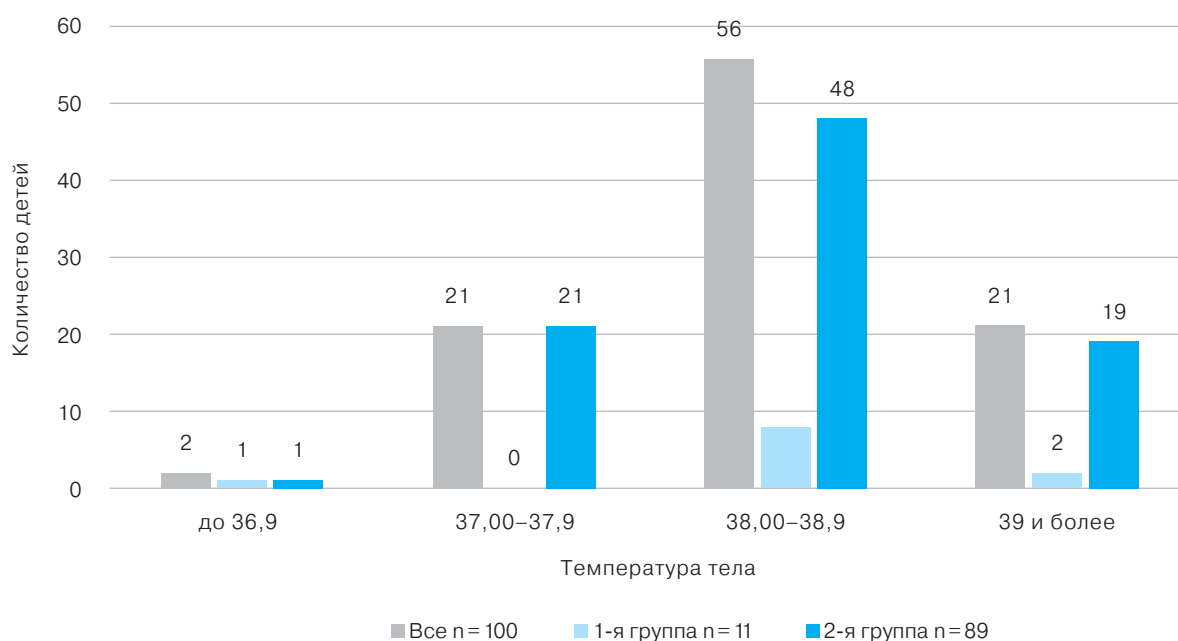


Рис. 1. Распределение детей изучаемых групп по степени повышения температуры тела

Fig. 1. Distribution of children of the studied groups according to the degree of increase in body temperature

ние антибактериальным препаратом. У 2 детей COVID-19 протекал с клиникой обструктивного бронхита, один из них получал антибиотик, другой — не получал. Таким образом, в первой группе частота СБО больше, их доля составляет 9 %, а во второй — 1,1 % ($p > 0,05$).

Повышение температуры тела отмечалось практически у всех детей — у 10 (90,9 %) в первой группе и у 88 (98,9 %) — во второй. Так как характер лихорадки часто играет решающую роль в вопросе назначения антибактериальной терапии при ОРВИ в амбулаторной практике, мы провели анализ особенностей течения лихорадки у обследованных детей. Оказалось, что в обеих группах температура повышалась до фебрильных цифр, максимальный подъем зафиксирован у ребенка из второй группы, при этом температура тела была выше у детей первой группы, чем второй (38,7 [38,5; 38,8] и 38,0 [37,9; 38,7] °C соответственно, $p < 0,05$). Продолжительность лихорадки в первой группе оказалась больше в 2 раза, чем во второй (3,0 [2,0; 5,0] и 2,0 [2,0; 3,0] дня соответственно, $p < 0,05$), кроме того, доля детей с длительно сохраняющейся лихорадкой в первой группе была статистически значимо выше, чем во второй (9,1 % и 2,2 % соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, дети, получившие антибиотик, чаще имели лихорадку,

характеризующуюся большей интенсивностью и продолжительностью, что и стало основным показанием для назначения антибактериальной терапии. Данные о распределении детей изучаемых групп по степени повышения температуры тела представлены на рисунке 1.

Учитывая, что детям с рецидивирующими респираторными инфекциями, относящимися к диспансерной группе «часто и длительно болеющие» (ЧБД) часто назначают антибактериальную терапию при вирусных инфекциях необоснованно, мы оценили анамнез наших пациентов, в частности, частоту респираторных инфекций за предыдущий год, а также частоту предшествующего применения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Оказалось, что среднее число эпизодов ОРВИ в обеих группах практически одинаково — 4,9 и 4,2 в первой и второй группе соответственно. Дети из первой группы немного чаще имели в анамнезе тяжелые, осложненные ОРВИ — 7 пациентов (63,6 %) и 43 пациента (48,3 %) в первой и второй группе соответственно, но статистически значимой разницы мы не выявили ($p > 0,05$). Частота применения антибиотиков в течение предыдущего года до перенесенной коронавирусной инфекции в первой группе несколько выше, чем во второй — 6 (54,6 %) и 41 (46,1 %) соответствен-

Таблица 1. **Наличие сопутствующих заболеваний в группах детей, получавших и не получавших антибиотикотерапию при лечении коронавирусной инфекции**
 Table 1. **The presence of concomitant diseases in groups of children who received and did not receive antibiotic therapy in the treatment of coronavirus infection**

	1-я группа		2-я группа		p
	n = 11	%	n = 89	%	
Фоновые патологии:					
Аллергические заболевания	8	72,7	22	24,7	0,04
Бронхолегочной системы	3	27,3	4	4,5	0,05
Нервной системы	5	45,5	13	14,6	0,05
ЛОР-органов	3	27,3	12	13,5	0,27
Системы кровообращения	3	27,3	8	9,0	0,14
Пищеварительного тракта	2	18,2	8	9,0	0,33
Опорно-двигательного аппарата	2	18,2	8	9,0	0,33
Зрительного анализатора	2	18,2	7	7,9	0,29

но ($p < 0,05$). Кроме того, практически все дети первой группы (90,9%) получали лечение противовирусными и иммуномодулирующими препаратами в течение года до коронавирусной инфекции, во второй группе дети получали препараты этой группы реже, в 78,7% случаев ($p < 0,05$). Однако, как видим, фактор более частого использования противовирусных и иммуностропных препаратов у детей первой группы не оказал влияния на снижение потребности у этих детей в антибактериальной терапии при лечении коронавирусной инфекции.

В результате из 44 детей, отнесенных к группе часто болеющих детей, 7 (15,9%) получали антибиотик при лечении COVID-19. При этом в первой группе 7 детей (63,6%) отнесено к ЧБД, во второй группе — 37 детей (41,6%) ($p < 0,05$). Таким образом, как видим, отягощенный анамнез у детей из группы ЧБД, вероятно, оказался важным фактором в принятии решения врача о назначении таким детям антибиотика при лечении коронавирусной инфекции. В то же время, хотя само по себе наличие рецидивирующих респираторных инфекций в анамнезе ребенка не является показанием к назначению ему антибиотиков при ОРИ, в отношении таких детей необходимо проявлять должную настороженность, поскольку они имеют более высокий риск присоединения бактериальной инфекции и развития осложнений.

Для уточнения роли сопутствующих заболеваний в принятии решений о назначении анти-

бактериальной терапии детям с коронавирусной инфекцией мы изучили наличие сопутствующих (фоновых) заболеваний у детей изучаемых групп, результаты представлены в таблице (таблица 1).

Аллергические заболевания в первой группе имели 8 человек (72,7%), во второй группе — 22 ребенка, что составляет лишь 24,7%. Несмотря на это, большинство детей, имеющих аллергические заболевания, не получали антибактериальную терапию при лечении коронавирусной инфекции: из 30 детей с аллергическими заболеваниями получили лечение антибиотиком только 8 детей (26,7%).

Патология бронхолегочной системы (бронхиальная астма или рецидивирующие бронхиты) у детей в первой группе была диагностирована у 3 (27,3%) детей, во второй группе — у 4 (4,5%) детей. Оказалось, что из 7 детей с патологией бронхолегочной системы практически половина при лечении коронавирусной инфекции получали лечение антибиотиком — 3 (42,9%) детей.

В первой группе 5 детей (45,5%) имели неврологические заболевания, во второй группе — 13 детей (14,6%) наблюдаются неврологом, частота нервных болезней в первой группе превышает заболеваемость во второй группе более чем в 2 раза.

Различия в частоте выявления патологии ЛОР-органов, пищеварительного тракта, системы кровообращения, опорно-двигательного аппарата, а также зрительного анализатора при сравнении 2 групп оказались статистически не значимыми.

Результаты проведенного наблюдения показали, что при ведении детей с коронавирусной инфекцией дополнительные методы исследования применялись довольно редко, рутинным стал только метод пульсоксиметрии, он был использован у всех 100 детей (100 %). В 8 случаях (8 %) произведены различные лабораторные и инструментальные исследования. Клинический анализ крови был проведен 3 детям (3 %), ни у кого из этих детей не было найдено лабораторных признаков присоединения бактериальной инфекции, однако 1 ребенку был назначен антибиотик в связи с клиникой синусита. 4 пациентам были проведены дополнительные исследования для выявления степени поражения легких: 2 — рентгенография органов грудной клетки и 2 — компьютерная томография легких, во всех случаях пневмония не была подтверждена. Однако антибиотик был назначен 1 из этих пациентов в связи с длительной лихорадкой и развитием обструктивного синдрома, что само по себе не является очевидным показанием для антибактериальной терапии. 3 детям был проведен общий анализ мочи, у 1 пациента подтвердился диагноз ИМВП, в связи с чем был назначен антибиотик.

Одним из важных вопросов проведенного исследования стало изучение влияния назначения противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции у детей на течение заболевания и частоту назначения антибиотиков. Оказалось, что все дети первой группы до назначения антибактериальной терапии получали противовирусные препараты (100 %). Частота применения противовирусных средств во второй группе была несколько реже и составила 93,3 %. Таким образом, статистически значимых различий в частоте назначения антибиотиков у детей в зависимости от применения противовирусных препаратов выявлено не было.

Еще одним значимым фактором, влияющим на течение коронавирусной инфекции и риск развития осложнений у детей, считается достаточное поступление в организм витамина «Д», важная роль которого в противоинфекционной защите в настоящее время хорошо изучена [17–20]. Поэтому мы проанализировали, проводилась ли детям профилактика дефицита витамина «Д» до случая новой коронавирусной инфекции. Оказалось, что детям, которые постоянно по-

лучали профилактические дозы витамина «Д», реже назначалось антибактериальное лечение — из 32 детей лишь 1 ребенку (9 %) понадобилась антибактериальная терапия. В то же время частота применения антибиотиков среди детей, не получавших витамин «Д», оказалась выше — из 68 детей 10 человек (14,7 %) получали антибиотик. Таким образом, только 1 ребенок из первой группы (9 %) получал витамин «Д», во второй группе 31 ребенок (34,8 %) регулярно получал витамин «Д». Тем не менее статистически значимой разницы в анализе данных показателей получено не было, что может быть связано с тем, что прием профилактических доз витамина «Д» не исключает его дефицита в детском организме, а определения уровня витамина «Д» в крови детям обследованной группы не проводилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования мы выяснили, что антибактериальная терапия детям с коронавирусной инфекцией назначается относительно нечасто — в 11 % случаев, как в связи с реализацией осложнений, так и эмпирически, без объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. При этом выявленная нами частота применения антибактериальной терапии у детей с новой коронавирусной инфекцией на амбулаторно-поликлиническом этапе не превысила среднюю частоту применения антибиотиков у детей при ОРВИ в целом. Тем не менее, за исключением единичных случаев присоединения осложнений, большинству детей обследованной группы антибактериальная терапия назначалась с целью «подстраховаться» от нежелательных исходов вирусной инфекции и предотвратить присоединение бактериальных осложнений.

У 90,9 % пациентов, получивших антибиотики, была диагностирована средняя степень тяжести заболевания новой коронавирусной инфекцией, что, безусловно, учитывалось при назначении антибиотикотерапии. Во всех этих случаях применение антибиотиков может быть обосновано сочетанием клинических данных: средняя степень тяжести состояния, выраженность лихорадки (высокая или длительная фебрильная температура тела), наличие интоксикационного и выраженного катарального синдромов. В то же время частота назначения дополнительных исследо-

ваний, позволяющих оценить риск реализации вторичной бактериальной инфекции, в реальной клинической практике остается довольно низкой, и в нашем исследовании составила лишь 8%.

При анализе факторов, влияющих на принятие решения врача о назначении ребенку с коронавирусной инфекцией антибиотика, мы выяснили, что наиболее важными оказались рецидивирующие респираторные инфекции в анамнезе (дети из группы ЧБД), а также наличие сопутствующих заболеваний и фоновых состояний у детей, в первую очередь хронических заболеваний бронхолегочной и нервной системы.

Интересно, что проведенный нами анализ не выявил значимого влияния на течение коронавирусной инфекции у детей и частоту назначения им антибактериальной терапии ни использования противовирусных препаратов для лечения данного эпизода заболевания, ни предшествующего опыта применения противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в течение 1 года до перенесенной инфекции. Возможно, данные результаты связаны с небольшим количеством случаев наблюдения, а также с преимущественным включением в группу пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания.

ВЫВОДЫ

Назначение антибиотиков детям с новой коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе остается эмпирическим в связи с ограничениями использования лабораторных и инструментальных методов дополнительного обследования ребенка, объективизирующих вероятность присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Несмотря на это, частота применения антибиотикотерапии по результатам проведенного исследования составила 11% и не превысила российских среднестатистических данных (14,3%), а также средней частоты применения антибиотиков при ОРВИ у детей в Российской Федерации (21,5–23,3%).

При принятии решения о применении антибиотиков при COVID-19 педиатру необходимо ориентироваться, в первую очередь, на наличие объективных признаков — развитие очевидных клинических проявлений бактериальных осложнений и (или) лабораторных признаков присоединения бактериальной инфекции. Раннее назначение антибактериальной терапии детям в первые три дня болезни только на основании высокой лихорадки и интоксикационного синдрома без признаков осложнений, выявленное в проведенном исследовании, необходимо считать преждевременным и необоснованным.

Дети, имеющие хронические заболевания, частые и тяжелые рецидивирующие респираторные инфекции в анамнезе, безусловно, составляют группу риска по развитию осложнений и требуют повышенного внимания педиатра с точки зрения своевременного назначения антибактериальной терапии. Однако необоснованное раннее включение антибиотиков в комплекс лечения таких пациентов, наряду с использованием большого количества других групп лекарственных препаратов, назначаемых как с противовирусной и иммуномодулирующей целью, так и по поводу сопутствующих заболеваний, может приводить к полипрагмазии и негативно сказываться на здоровье детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). [Электронный ресурс] Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 16 (18.08.2022). [Elektronnyy resurs] Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf (In Russ.)]
2. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382 (17): 1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>.
3. Горелов АВ, Николаева СВ, Акимкин ВГ. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 57–62. [Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: osobennosti techeniya u detey v Rossiyskoy Federatsii. *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2020; 99 (6): 57–62. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62>.

4. Заплатников АЛ, Свиницкая ВИ. COVID-19 и дети. ПМЖ. 2020; 6: 20–22. [Zaplatnikov AL, Svintsitskaya VI. COVID-19 i deti. RMZh. 2020; 6: 20–22. (In Russ.)]
5. Евсеева ГП, Телепнёва РС, Книжникова ЕВ и др. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021; 80: 100–114. [Evseeva GP, Telepneva RS, Knizhnikova EV i dr. COVID-19 v pediatricheskoy populyatsii. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2021; 80: 100–114. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. С. 168–170. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 godu: Gosudarstvennyy doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2022. S. 168–170. (In Russ.)]
7. Белых НА, Аникеева НА, Панферухина АЮ и др. Особенности течения внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей. ПМЖ. 2022; 2: 6–10. [Belykh NA, Anikeeva NA, Panferukhina AYU i dr. Osobennosti techeniya vnebol'nichnoy pnevmonii, assotsirovannoy s SARS-CoV-2, u detey. RMZh. 2022; 2: 6–10. (In Russ.)]
8. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 2 (03.07.2020). [Электронный ресурс] Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf [Osobennosti klinicheskikh proyavleniy i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoy koronavirusnoy infektsiey (COVID-19) u detey. Metodicheskie rekomendatsii. Versiya 2 (03.07.2020). [Elektronnyy resurs] Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (In Russ.)]
9. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2020 Dec; 26 (12): 1622–1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>.
10. Идрисова БЮ. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021; 15 (3): 143–147. [Idrisova BYu. Antibakterial'naya terapiya patsientov s COVID-19. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2021; 15 (3): 143–147. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24412/2075-4094-2021-3-3-9>.
11. Зайцева СВ, Зайцева ОВ, Локшина ЭЭ. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. ПМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (1): 70–76. [Zaytseva SV, Zaytseva OV, Lokshina EE. Osobennosti diagnostiki i antibakterial'noy terapii vnebol'nichnoy pnevmonii u detey v period pandemii COVID-19. RMZh. Mat' i ditya. 2021; 4 (1): 70–76. (In Russ.)]
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Apr; 27 (4): 520–531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>.
13. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM et al; ISARIC4C investigators. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalized with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. Lancet Microbe. 2021 Aug; 2 (8): e354–e365. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00090-2).
14. Кароли НА, Апаркина АВ, Григорьева ЕВ и др. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67 (1–2): 24–31. [Karoli NA, Aparkina AV, Grigor'eva EV i dr. Antibakterial'naya terapiya patsientov s COVID-19 na ambulatornom i statsionarnom etapakh. Antibiotiki i khimioterapiya. 2022; 67 (1–2): 24–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31>.
15. Рачина СА, Козлов РС, Таточенко ВК и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25 (2): 20–27. [Rachina SA, Kozlov RS, Tatochenko VK i dr. Praktika lecheniya ostrykh respiratornykh infektsiy u detey v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh RF: rezul'taty mnogotsentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2016; 25 (2): 20–27. (In Russ.)]
16. Мукожева РА, Куличенко ТВ, Вильчанская ТВ и др. Амбулаторное лечение острых респираторных инфекций у детей. Педиатрическая фармакология. 2021; 18 (5): 359–366. [Mukozheva RA, Kulichenko TV, Vil'chanskaya TV i dr. Ambulatornoe lechenie ostrykh respiratornykh infektsiy u detey. Pediatricheskaya farmakologiya. 2021; 18 (5): 359–366. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/pf.v18i5.2298>.

17. Руснак ФИ. Витамины D и C при COVID-19. Лечащий Врач. 2022; 1 (25): 14–17. [Rusnak FI. Vitaminy D i S pri COVID-19. Lechashchiy Vrach. 2022; 1 (25): 14–17. (In Russ.)] <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.002>.
18. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. С. 29–31. [Natsional'naya programma «Nedostatochnost' vitamina D u detey i podrostkov Rossiyskoy Federatsii: sovremennye podkhody k korrektsii» / Soyuz pediatrov Rossii [i dr.]. M.: Pediatr, 2018. S. 29–31. (In Russ.)]
19. Шакирова АТ, Койбагарова АА, Кожанов АС и др. Роль витамина D во время пандемии COVID-19. Евразийский Союз Ученых. 2020. 10–3 (79): 44–48. [Shakirova AT, Koybagarova AA, Kozhanov AS i dr. Rol' vitamina D vo vremya pandemii COVID-19. Evraziyskiy Soyuz Uchenykh. 2020. 10–3 (79): 44–48. (In Russ.)]
20. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 May; 9 (5): 276–292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Гинзбург А. С. — участие в проведении исследования, анализ результатов, статистическая обработка и интерпретация данных, написание статьи.

Кирюткина А. П. — проведение исследования, сбор материала, заполнение информационных карт, анализ и редактирование литературных данных, материалов исследования.

Мигачёва Н. Б. — разработка дизайна исследования, контроль в проведении исследования, редактирование текста статьи.

Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при atopическом дерматите у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

Статья поступила 22.05.2023

Статья принята в печать 29.05.2023

УДК 616.5-002.2

Авторы заявляют о конфликте интересов: авторы входят в редакционную коллегию журнала, статья создана при поддержке компании Dr. Reddy's.

**С. С. Масальский^{1,2}, Ю. С. Смолкин^{1,2,3}, О. Ю. Смолкина¹**¹ ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 6, Россия² Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Москва, Россия³ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия**Масальский Сергей Сергеевич** — к. м. н., ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог; ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.**Смолкин Юрий Соломонович** — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.**Смолкина Ольга Юрьевна** — врач-дерматолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ORCID ID 0000-002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

Абстракт

Цель — оценить возможность применения крема с 5%-м филагринолом («Адмера») у детей (0–18 лет) в качестве эмоленга при atopическом дерматите (АтД) и получить инструментальные данные об увлажненности кожи.**Материалы и методы.** Открытое интервенционное исследование в параллельных группах детей с АтД 0–18 лет ($n = 72$, медиана возраста 6 [3,75; 7,0] лет). 2 равные группы: 1-я получала крем метилпреднизолона 1 р/сут на очаги поражения в течение 14 дней + эмоленг «Адмера» на остальную кожу; 2-я группа — аналогичное лечение + крем с 5%-м филагринолом наносился начиная с 5 дня на очаги поражения.**Результаты.** Стандартная терапия применением топического глюкокортикостероида в комплексе с эмоленгом была эффективна. Индексы тяжести на фоне лечения стероид + эмоленг достоверно снижались: EASI 11,5 [6,0; 17,0] vs 2 [1; 3,8] балла, $p < 0,001$; площадь поражения кожи с 17,5% [10,0; 26,8%] до 3,5% [1,25; 6,0%], $p < 0,001$; оценка IGA 2 [2; 3] vs 1 [1; 2], $p < 0,01$. Оценка общего зуда при АтД (max 10) на фоне терапии стала достоверно меньше: ночной зуд снизился с 3 [1; 7] до 1 [1; 3] и дневной зуд с 4 [3; 7] до 2,5 [1; 4] баллов, $p < 0,01$.Средние применения аппаратно измеренной увлажненности кожи вне очагов поражения исходно составили 8 [6,0; 12,0] ЕД. После 14 дней эмоленга увлажненность сухой чистой кожи увеличилась до 10 [8,0; 15,0] ЕД ($p = 0,017$). Увлажненность кожи на пораженных участках достоверно повысилась с 8 [6; 10] до 12,0 [8; 15] ЕД ($p = 0,001$).

Органолептическая оценка крема пациентами составила 4,48 балла (max 5). В ходе настоящего исследования не было зарегистрировано случаев развития нежелательных явлений (НЯ), отвечающих критериям серьезной или умеренной силы реакции. 11,3% пациентов отмечали проявления кожного зуда, который быстро купировался без лечения.

Заключение. Крем с 5%-м филагринолом («Адмера») достоверно повышает увлажненность кожи, измеренную инструментально в области высыпаний и сухой кожи без очагов дерматита. Крем не вызывает значимых побочных реакций и может использоваться совместно с топическими стероидами.**Ключевые слова:** дерматит, филагрин, филагринол, дети, увлажненность.**Для цитирования:** Масальский СС, Смолкин ЮС, Смолкина ОЮ. Клиническая и аппаратная оценка свойств и переносимости крема с филагринолом («Адмера») при atopическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 16–32. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес: 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergy and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru.

Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol ("Admera") in atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

Received 22.05.2023

The article is accepted for publication 29.05.2023

Conflict of interest: The authors declare a conflict of interest: the authors are on the editorial board of the journal; the article was created with the support of Dr. Reddy's.

S. S. Masalskiy^{1,2}, **Yu. S. Smolkin**^{1,2,3}, **O. Yu. Smolkina**¹

¹ Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

² Association of Pediatric Allergists and Immunologists, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 91 Volokolamskoe Shosse, 125371, Moscow, Russia

Masalskiy Sergey Sergeevich — Candidate of Medical Sciences, Deputy secretary Association of Pediatric Allergists and Immunologists, ORCID ID 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Smolkin Yuri Solomonovich — Doctor of Science, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of the Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, vice-president of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology. ORCID ID 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolking@df.ru.

Smolkina Olga Yurievna — dermatologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, ORCID ID 0000-0002-3235-6461, e-mail: o.smolkina@adair.ru.

Abstract

Objective. Evaluate the possibility of using a cream with 5% filagrinol ("Admera") in children (0–18 years old) as an emollient in atopic dermatitis (AtD) and receive hardware measurements of skin hydration.

Materials and methods. Open interventional study in parallel groups of children with AtD 0–18 years old ($n=72$, median age 6 [3.75; 7.0] years). 2 equal groups: group 1 received methylprednisolone cream 1 time daily on lesions for 14 days + Admera emollient on the other skin; group 2 received the same treatment + cream with filagrinol 5% applied from day 5 on the lesions.

Results. Standard therapy with topical steroids and emollients was effective. The severity indices during steroid + emollient treatment decreased significantly: EASI 11.5 [6.0; 17.0] vs 2 [1; 3.8] scores, $p<0.001$; skin lesion area from 17.5% [10.0; 26.8%] to 3.5% [1.25; 6.0%], $p<0.001$; IGA score — 2 [2; 3] vs 1 [1; 2], $p<0.01$.

The total itching score for AtD (max 10) became significantly lower with therapy: nocturnal itching decreased from 3 [1; 7] to 1 [1; 3] and daytime itching from 4 [3; 7] to 2.5 [1; 4] points, $p<0.01$.

The mean values of hardware-measured skin hydration outside the lesion areas were 8 [6.0; 12.0] units at baseline. After 14 days of emollient, hydration of dry clear skin increased to 10 [8.0; 15.0] units ($p=0.017$). The hydration of the skin on the affected areas increased significantly from 8 [6; 10] to 12.0 [8; 15] units ($p=0.001$).

The patients' organoleptic evaluation of the cream was 4.48 (max 5). No serious or moderate adverse events (AEs) were reported in this study. In 11.3% of cases, the skin itching was detected, but resolved rapidly without treatment.

Conclusion. The cream with 5% filagrinol ("Admera") significantly improved skin hydration, as measured instrumentally, in the area of dermatitis and dry skin without ones. The cream caused no significant adverse reactions and could be used together with topical steroids.

Keywords: dermatitis, filagrin, filagrinol, children, hydration.

For citation: Masalskiy SS, Smolkin YuS, Smolkina OYu. Clinical and hardware evaluation of moisturizing properties and tolerability of a emollient cream with filagrinol ("Admera") in atopic dermatitis in children. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 16–32. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-16-32>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — генетически детерминированное заболевание и зависит от степени нарушения эпидермального барьера и дисфункции иммунного ответа [1]. Несмотря на то что иммунологические нарушения по Th2-типу обычно преобладают при этом заболевании, описаны эндотипы воспаления с участием других важных цитокинов (TSLP, IL33, Th17 и др.) [2].

Аналогично обстоит дело с барьерными нарушениями: несмотря на то что описано множество нарушений синтеза липидов, керамидов, лорикрина, наиболее изученным является филаггрин [3].

Кожа ребенка по своим свойствам значительно отличается от кожи взрослого. Она более проницаема и может подвергаться воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Атопический дерматит в раннем детском возрасте встречается

значительно чаще, чем у взрослых. Генетически обусловленные дефекты синтеза белка филаггрина, обеспечивающего нормальное функционирование эпидермального барьера, наблюдаются у 10 % европейцев [4]. Филаггрин участвует в формировании наружного слоя кожи, и нарушения в его строении ассоциированы со степенью тяжести атопического дерматита и его формой. В когорте COPSAC (Дания) у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой, в 43 % случаев развивался атопический дерматит, и у 15 % из них были обнаружены нулевые мутации в локусах R501X и (или) 2282del4, ответственных за синтез FLG [5]. Эти данные не включают в себя ненулевые мутации (описано более 40) и нарушение функции белка. Вероятно, роль филаггрина гораздо шире, поскольку имеются данные об ассоциации дефицита этого белка с бронхиальной астмой и атопическим маршем. При учете нескольких мутаций до 50 % пациентов имеют разные дисфункции филаггрина [6]. Оценка количества мутаций и нарушений филаггрина в коже тем более затруднительно, что они могут иметь локальный характер. Например, в работе Смолкиной О. Ю. (2021) показано, что количество повреждений ДНК и метилирования генов в пораженных участках и на здоровой коже у пациентов с АтД было различным [7].

Филаггрин — основной структурный компонент, отвечающий за насыщение и удержание влаги в кожных покровах, он обеспечивает структурирование цитоскелета роговых клеток и стимулирование выработки эпидермальных липидов. При дефиците филаггрина в эпидермисе наблюдается снижение плотности корнеодесмосом и неполноценность структуры роговых «конвертов», а продукты его деградации участвуют в формировании натурального увлажняющего фактора. Конечные продукты метаболизма этого белка способствуют поддержанию pH на поверхности кожи в пределах физиологической нормы [8].

В комплексе терапевтических мероприятий при дефективности кожного барьера использование увлажняющей косметики является базисным мероприятием и обязательно на всех этапах терапии [9]. Эмоленты сами могут уменьшать воспаление и тяжесть состояния пациента с АтД. Кроме того, их использование снижает кратность и количество противовоспалительных средств, необходимых при лечении АтД. Эмоленты могут быть основным косметическим базисным средством

лечения детей с заболеванием легкой степени тяжести и частью лечения умеренных и тяжелых форм АтД [10].

Топические стероиды — препараты первой линии для терапии атопического дерматита во всех группах пациентов, включая детей с 4 мес., беременных, кормящих женщин. Эффективность современных нефторированных кортикостероидов позволяет быстро купировать воспаление и достаточно быстро переходить к использованию проактивной терапии в случае необходимости. При легких формах АтД высокая противовоспалительная активность подавляет очаговое воспаление в коже и в дальнейшем позволяет поддерживать ремиссию исключительно эмолентами. Нанесение эмолентов в комбинации с кортикостероидами в очагах поражения возможно уже в подострый период заболевания [11].

В составе «идеального» эмолента должны быть скомбинированы вещества с разными механизмами удержания влаги в коже, такие как хумектанты (прямые увлажнители, задерживающие молекулы воды), окклюзионные вещества, кератолитический компонент, устраняющие микротрещины [12]. Окклюзионные соединения, такие как вазелин, минеральное масло, образуют пленку на поверхности кожи и препятствуют испарению воды. Увлажнители (глицерин, молочная кислота, мочевины) привлекают и удерживают воду. Наличие в косметическом средстве физиологических липидов (холестерина, церамидов и свободных жирных кислот) позволяет заполнить межклеточные пространства между кератиноцитами и частично восстановить их барьерную и удерживающую влагу функции [13]. Эмоленты нового поколения содержат не только увлажняющие компоненты, но и восстанавливающие эпидермальный барьер вещества. Стало обыденным использование в увлажняющих кремах натуральных масел и церамидов, входящих в состав ламеллярных пластинок липидного слоя в межклеточном пространстве [14]. Рекомендовано использовать косметические средства, лишенные белковых аллергенов и гаптенов (способных провоцировать контактную аллергию), особенно у детей до 2 лет.

Рациональный уход за кожей наряду с избеганием аллергических и физических триггеров является ключом к успешному поддержанию ремиссии АтД. Адекватное очищение и увлажнение кожи приводит к нормализации эпидермального барье-

ра, уменьшению сухости кожи и трансэпидермальной потери влаги. Предполагается, что постоянное применение эмолентов нового поколения, влияющих на структуру и функциональную активность эпидермального барьера, является существенным компонентом в ускорении наступления ремиссии дерматита и предотвращении его рецидивов и повышении увлажненности кожи [15].

Информация об увлажненности кожи могла бы быть полезна в рутинной практике. Вместе с тем аппаратное измерение увлажненности обычно затруднено по причине недоступности прибора, и врач вынужден опираться исключительно на клинические признаки. Позиционируется, что дополнительные компоненты дают преимущества пациентам при использовании косметического продукта, однако этот вопрос требует дополнительного изучения.

Эмоленты нового поколения, обозначаемые как «эмоленты-плюс», включают активные соединения, которые влияют на микробиом и функциональную активность эпидермального барьера, что дает в перспективе дополнительные преимущества пациентам с атопическим дерматитом. В частности, филагринол, активируя синтез собственного филагрина, способствует восстановлению гомеостаза в роговом слое, поддержанию его защитных функций, а также высокому уровню гидратации и физиологическому уровню pH [16].

Использование в практике «эмолента-плюс» «Адмера», содержащего 5%-й филагринол, должно улучшить увлажненность кожи у пациента. В российских исследованиях были получены данные влияния этого филагринол-содержащего крема на уровень гидратации кожи при использовании его в течение четырех и двенадцати недель [17, 18].

Особый интерес представляет изучение возможности сочетания крема с филагринолом и топических стероидов во время купирования обострений дерматита и выяснение наличия преимуществ и безопасности сочетанного применения продукта. На этапе планирования клинического исследования предполагалось, что применение косметического средства «Адмера» у детей разных возрастных групп с атопическим дерматитом на фоне применения стандартной терапии будет повышать приверженность пациентов к терапии, способствовать более эффективному устранению симптомов заболевания, в частности, способствуя увлажнению и смягчению кожи, ослаблению субъ-

ективных ощущений, стимулируя восстановление функциональной активности кожного барьера.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить возможность применения крема с 5%-м филагринолом («Адмера») у детей (0–18 лет) в качестве базового ухода при АтД и получить объективные данные об увлажненности кожи при его использовании, в том числе на область высыпаний совместно с глюкокортикостероидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое интервенционное исследование в параллельных группах. В исследование включены дети 0–17 лет с атопическим дерматитом в стадии обострения. Исходные данные представлены в таблице 1.

Проведенное вмешательство. Длительность исследования составляла 14 дней. Всем участникам проводился клинический осмотр, оценка тяжести атопического дерматита, после чего они рандомно распределялись по 2 группам: первая получала топический глюкокортикостероид (тГКС) (метилпреднизолон ацепонат) на высыпания 1 раз в сутки + крем с 5%-м филагринолом на участки кожи без высыпания 2 р/сутки; вторая группа — такое же лечение + дополнительно с 5-го дня крем с 5%-м филагринолом на места высыпаний дополнительно к топическим кортикостероидам. Родителям было рекомендовано наносить эмомент через 30–60 минут после кортикостероида на кожу вечером и без стероида утром.

Пациентам и (или) их родителям объяснялись правила нанесения эмолента, его частота, после чего пациенты до 9 лет получали 300 мл крема на 14 дней, а пациенты старшего возраста 450 мл крема.

Рандомизация пациентов проводилась методом последовательного присвоения номера. Далее четные номера в ряду включались в первую группу, нечетные — во вторую группу.

Оценка тяжести атопического дерматита проводилась клинически с использованием международных валидированных шкал по стандартным методикам: оценка тяжести дерматита по шкале врача-исследователя (Investigators Global Assessment, IGA); площадь поражения (Body Surface Index, BSI) и оценка тяжести поражения кожи при АтД (Eczema Area and Severity Index, EASI, включающий в себя оценку эритемы, уплотнений, расчесов и лихенификации сыпи и учитывающий

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемой популяции
Table 1. Clinical characteristics of the study population

Признак	Значение	Примечания
Пациенты Всего Закончили исследование	72 чел. 65 чел.	
Возраст, медиана	6 [3,75; 7,0] лет	min 8 мес., max 17 лет
Раса	европейцы	
Дебют атопического дерматита (по возрасту): до года 1–3 года С 3 лет После 7 лет	42 чел. (60,0 %) 14 чел. (20,0 %) 10 чел. (14,3 %) 4 чел. (5,7 %)	У 2 пациентов данных о дебюте не было
Форма дерматита ограниченная распространенная	55,7 % 44,3 %	Ограниченный < 10 % кожи
Характер течения заболевания: постоянные обострения частые обострения редкие обострения	11 чел. (15,7 %) 33 чел. (47,1 %) 26 чел. (37,1 %)	
Связь обострений с пищевой аллергией (мнение родителей)	54,3 %	
Наличие зуда (мнение родителей)	85,7 %	
Сочетание с аллергическим ринитом или астмой	54,3 %	
Исходная оценка IGA, медиана	2 [2;3]	
EASI на скрининге, медиана	11,5 [6,0; 17,0]	

площадь поражения каждой области тела). Дополнительно до и после вмешательства оценивали шкалу тяжести зуда и пациентоориентированную оценки экземы (The Patient Oriented Eczema Measure, POEM). Анкета предназначена для самостоятельного заполнения и (или) заполнения родителем/законным представителем. Предлагалось выбрать один из вариантов ответа на каждый из приведенных ниже семи вопросов, после чего производился подсчет суммарных баллов по стандартной методике. Вопросы, посвященные сухости кожи и зуду, оценивались особо.

Силу ночного и дневного зуда измеряли по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале — количественной шкале оценки самого сильного зуда (Numeric Rating Scale, NRS). Опросник представляет собой визуальную аналоговую шкалу от 0 до 10 баллов, где 0 баллов соответствует отсутствию зуда, а 10 — максимально сильному ощущению. В исследовании оценивался дневной и ночной зуд за неделю, предшествующую началу исследования. Зуд оценивали опекуны ребенка.

Увлажненность кожи оценивалась аппаратно. Использовалась видеодерматоскопия с помощью прибора с принадлежностями для

определения влажности путем измерения электропроводности кератиноцитов. В исследовании применялся аппарат ASW (Aramo Smart Wizard) с принадлежностями, предназначенный для диагностики кожи (дерматоскопии) и волос (трихоскопии) под увеличением. В исследовании использовался вариант исполнения ASW-100 с линзой X30 со встроенным измерителем влажности и программное обеспечение Wizard, версия 0.19. Принцип метода: содержание влаги в поверхностном слое кожи количественно определяется в условиях прохождения электрического тока. Электропроводность и сила тока между щупами датчика, непосредственно касающимися поверхности кожи, измеряются и преобразуются в цифровую форму для последующей оценки. Чем выше содержание влаги в кератиноцитах, тем выше коэффициент электропроводности. Регистрация результатов проводилась в единицах по методике аппарата.

Для изучения увлажненности кожи без признаков сыпи проводились 3 измерения влажности кожи с помощью аппарата в области правого предплечья с фронтальной стороны ниже кубитальной ямки. Средний показатель вносился в таблицу.

Таблица 2. Состав исследуемого продукта
Table 2. Composition of the investigated product

Состав, компоненты: Aqua, Filagrinol*, Glyceryl Stearate/PEG-100 Stearate (Arlacel 165), Cyclomethicone, Glycerol, Niacinamide, Polyamide-5, Sorbitan Monostearate, Cetylalcohol, Hydroxypropyl Bispalmitamide MEA (Ceramide PC 104), 18-beta Glycyrrhetic acid, Phenoxyethanol, Sheabutter, Sodiumcitrate, Aloebutter, Citricacidmonohydrate, Cocoabutter, Mangobutter, Disodium EDTA, Zincoxide, BHT, Sweet floral fragrance.

* — заявленная доля филагринола 5%.

При измерении увлажненности в области сыпи датчик помещался в очаг наиболее выраженных поражений. При прочих равных условиях предпочтение отдавалось кубитальной ямке справа. Измерения проводились по аналогичной методике. Во всех указанных случаях измерение влажности непораженной кожи и кожи в области сыпи проводили до терапии и на втором визите через 14 дней.

Оценка удовлетворенности органолептическими свойствами крема проводилась с помощью опроса-анкеты, где пациентам и их родителям было предложено ответить на ряд вопросов и оценить приемлемость использования косметического продукта по 5-балльной шкале Лакерта: от 5 (отлично) до 1 (неприемлемо). В случае возникновения нежелательных явлений они фиксировались на 2-м визите, одновременно собиралась информация о скорости и связи реакции с использованием крема, а также о силе нежелательного эффекта.

Критериями невключения были: наличие мокнущих или инфицированных участков кожи, занимающих значительную часть поверхности тела; диффузная форма атопического дерматита, когда использование эмоленов не показано; атопический дерматит тяжелой степени; использование других эмоленов с целью исключения возможного сочетанного действия и невозможности объективной оценки исследуемого средства; острые инфекционные заболевания, другие кожные процессы.

Исследуемое косметическое средство: «Ад-мера» — крем для ухода за сухой и чувствительной кожей тела для детей 0+ и взрослых (производитель Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Индия). Свидетельство о государственной регистрации: R.000861.04.22. Одобрено ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве», эксперт-

ное заключение № 77.01.12. П.003423.11.19 от 15.11.2019 г. Состав представлен в таблице 2.

Статистический анализ. Все результаты были проверены на нормальность и равенство дисперсий с помощью критерия Шапиро — Уилка. В исследовании данные распределены неравномерно. Для 2 независимых выборок применялся тест Манна — Уитни, для парных измерений использовался ранговый тест Вилкоксона. Если групп более 2, применялась модификация дисперсионного анализа для непараметрических данных — тест Краскелла — Уоллиса, для парных измерений — тест Фридмана. Анализ проводился в графической оболочке для языка R (4.1) — Jamovi 2.3*.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для полноценной оценки эффективности уходового средства 14 дней могут быть недостаточным периодом. Мы полагаем, что увеличение сроков нанесения эмоленов долговременно повысит увлажненность кожи. Период 2 недели выбран как типичный интервал в рутинной клинической практике, в течение которого врач курирует больного. По этическим соображениям не проводилось сравнение эффективности стероидного крема и эмолента изолированно при купировании обострений в детском возрасте. Пациенты получали крем на руки и использовали его в домашних условиях — невозможно точно проконтролировать правильность нанесения и количество нанесенного крема на кожу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование инициировано у 72 детей, в возрасте от 8 месяцев до 17 лет, и закончено у 65 пациентов, 7 пациентов не явились на повторный визит.

* The jamovi project (2022). *jamovi*. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. R Core Team (2021). *R: A Language and environment for statistical computing*. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org> (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

Таблица 3. Изменение степени тяжести дерматита по критериям IGA в течение 14 дней
Table 3. Change in the severity of dermatitis according to IGA criteria within 14 days

Степень тяжести/баллы	Визит 1, %	Визит 2, %
Чистая кожа — 0	0	10,5
Практически чистая кожа — 1	13,0	42,1
Легкая степень — 2	50,7	42,1
Среднетяжелая степень — 3	34,8	5,3
Тяжелая степень — 4	1,4	0

$p < 0,001$.

Диагноз «атопический дерматит» выставлялся клинически согласно общепринятым критериям Ханнифина и Райка и определению, приведенному в позиционной статье Ассоциации детских алергологов и иммунологов России [1, 9, 11].

Медиана возраста пациентов составила 6 лет с межквартильным интервалом [3,75; 7,0] лет, что отражает неравномерный возрастной состав детей с АтД. В нашем исследовании 2/3 пациентов были младше 7 лет, однако не было различий по половому и расовому составу.

Атопический дерматит манифестировал у детей в различные возрастные периоды и имел неодинаковую степень тяжести в соответствии с реальной клинической практикой и практикой реальной обращаемости в медицинское учреждение. До года дерматит дебютировал у 60 % пациентов, в возрасте 1–3 лет у 20,0 %, в 3–7 лет у 14,3 % и после 7 лет у 5,7 % детей.

По тяжести атопического дерматита пациенты распределились примерно на одинаковые группы: 55,7 % имели ограниченную форму заболевания и 44,3 % распространенную форму заболевания. Пациенты с диффузной формой не включались в исследование, поскольку использование эмо-лентов в первые дни при выраженном течении кожного процесса повышает риски инфицирования кожи. Возраст и форма течения были связаны между собой. Пациенты младшего возраста отличались более частой встречаемостью распространенной формы заболевания. Средние значения возраста у детей с распространенным дерматитом составили 4 года, напротив, в группе с ограниченным дерматитом — 7 лет, с достоверной разницей 3 (ДИ 95 %: 1; 4) года, $p < 0,001$.

Постоянные и очень частые обострения (практически без периодов ремиссии и чистой кожи)

отмечали 15,7 % пациентов, обострения более 3 раз в год — 47,1 % пациентов, и редкие обострения наблюдались у 37,1 % детей. Дети с ограниченной формой достоверно чаще имели длительное персистирующее течение высыпаний ($p = 0,009$), что, вероятно, может быть связано с низкой приверженностью пациентов к лечению своего кожного процесса.

По мнению родителей, связь обострений с пищевой аллергией была у 54,3 % детей, соответственно не отмечали ее 45,7 % больных атопическим дерматитом.

Зуд кожи является обязательным признаком дерматита, однако дети раннего возраста не могут рассказать о своих ощущениях и жалобах. По оценке родителей, 14,3 % детей не имело зуда. Подавляющее большинство опекунов (85,7 %) отметили, что у детей имел место зуд кожи различной интенсивности.

Сопутствующие респираторные аллергические болезни в виде аллергического ринита и (или) астмы отмечались у 54,3 % детей, пищевая аллергия, по мнению родителей, наблюдалась у 42,9 % пациентов.

ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Степень тяжести дерматита для унификации оценивалась по шкалам IGA (Investigator Global Assessment) на первом и втором визитах. До терапии IGA у пациентов варьировался от 1 до 4 баллов. В исследование включались только дети с обострением, оценки «0 — чистая кожа» исходно не было. У большинства детей до терапии состояние оценивалось как атопический дерматит легкой и средней степени тяжести: от 1 до 3 баллов согласно международной шкале IGA*.

После 14 дней терапии 52,5 % детей имели практически чистую и чистую кожу (IGA 0-1), а у 42,1 % — оценка IGA составила 2 балла, что соот-

* http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394073/8cae74d5aeedea41504bd85c47c22f0eb62d7b08/

ветствует легкому течению дерматита. Различия между значениями в столбцах представленной ниже таблицы 3 достоверны ($p < 0,001$).

При анализе эффективности терапии в группах, разделенных по способу применения эмоленов в очаге поражения: ГКС в виде монотерапии и ГКС + эмомент, различий к окончанию наблюдения, согласно оценке IGA, не зафиксировано.

Сравнение средних показателей индекса IGA до и после терапии показало значимое уменьшение тяжести заболевания в течение 14 дней. Средние значения в общей группе пациентов (медиана и квартили) до применения препаратов составили — 2 [2; 3], на втором визите наблюдалось достоверное снижение средних показателей до 1 [1; 2] балла. Ранговый парный W-тест показал различия в значениях: на фоне терапии оценка исследователя снизилась ($W = 406$, $p < 0,01$). Разница средних составила 1 балл (ДИ 95 %: 1; 1,5). Размер эффекта на фоне терапии составил 1,0 — большой эффект.

Степень тяжести дерматита в нашей выборке не влияла на динамику улучшения высыпаний на фоне терапии. Стандартная схема с использованием тГКС + эмомент приводила к улучшению состояния в обеих группах в среднем на 1 ступень за 2 недели между визитами. Оценки снижались в группах: с 2 до 1 vs с 3 до 2 баллов ($p = 0,35$). После терапии разницы в динамике и скорости улучшения течения заболевания среди детей с ограниченной и распространенной формой дерматита получено не было.

Объективные оценки тяжести поражения кожи в общем коррелировали с клинической оценкой исследователя.

Площадь высыпаний уменьшалась под действием противовоспалительной терапии: средние показатели BSI до лечения составили 17,5 % [10,0; 26,8] с размахом от 2–54 %. После терапии площадь сыпи у пациентов уменьшилась и составила в среднем 3,5 % [1,25; 6,0 %]. Разница медиан, согласно ранговому тесту, приняла значение 14,5 % (95 % ДИ: 12,5; 16,5 %), $p < 0,001$.

Индекс EASI показал следующие результаты. Распределение значений отличалось от параметрического. Значения колебались в широком диапазоне от 3 (легкий дерматит) до 35 (тяжелая распространенная форма). Большинство пациентов имели легкую и среднетяжелые формы АтД. Медианой EASI на первом визите была 11,5 [6,0; 17,0] балла.

После терапии стероидами в сочетании с эмоментом на сухую кожу показатели достоверно

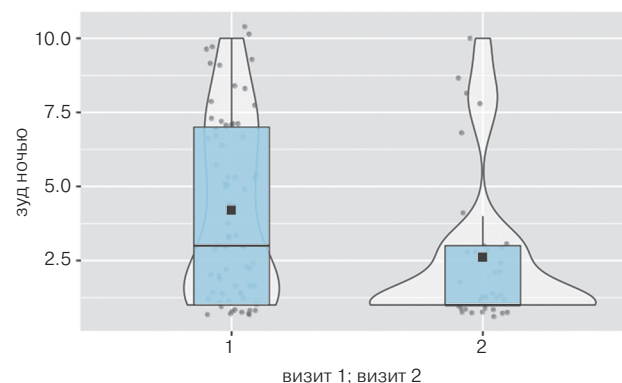


Рис. 1. Сравнение оценки ночного зуда на визите 1 (скрининг) и через 2 недели наблюдения, $p < 0,001$

Fig. 1. Comparison of the assessment of night itching at visit 1 (screening) and after 2 weeks of observation, $p < 0,001$

уменьшились и составили на 2-м визите 2 [1; 3,8] балла. Степень тяжести дерматита после терапии в основном соответствовала легкому течению. Ранговый тест W показывает достоверную разницу средних в 9 баллов (95 % ДИ: 7,9; 10,2), $p < 0,001$. Размер эффекта от лечения соответствует сильному эффекту, что согласуется с литературными данными — стероидные гормоны в остром периоде дерматита имеют высокую степень эффективности и доказательности.

Зуд в исследовании оценивался родителями по 10-балльной шкале. В исследование включался максимальный показатель за последнюю неделю. Ночной и дневной зуд оценивался отдельно. Зуд при атопическом дерматите обусловлен воспалением в очагах поражения и ксерозом кожи. Родителям затруднительно разделить причины зуда, и при опросе пациентов использовалась комплексная единая оценка ощущения зуда.

Медиана ночного зуда до терапии в общей группе составила 3 [1; 7] со значительным снижением после терапии ГКС и использованием эмоленов до 1 [1; 3] балла. Результирующие парные медианы составили 4,5 и 1 балл, соответственно, с разницей средних 3 балла (ДИ 95 %: 2; 4). Размер статистического эффекта был 0,86, что соответствует большому эффекту влияния на признак, $p < 0,001$ (рис. 1).

Медиана дневного зуда оценивалась по сходной методике и составляла в общей группе на первом визите 4 [3; 7] балла против 2,5 [1; 4] балла на втором визите. Диапазоны колебаний показателя были примерно равные, однако большинство детей показали

Таблица 4. **Распределение ответов на вопрос № 7 шкалы РОЕМ о сухости кожи**
 Table 4. **Distribution of answers to question No. 7 of the POEM scale about dry skin**

Какой у Вас номер визита?	респонденты	0 дней	1–2 дня	3–4 дня	5–6 дней	каждый день	ни одного	Всего
Скрининг, визит 1-й	Наблюдаемый	2	4	6	7	50	2	69
	% в строке	2,95	5,8	8,7	10,1	72,5	2,9	100,0
Визит 2-й, после использования крема «Адмера»	Наблюдаемый	21	18	6	4	11	21	60
	% в строке	35,0	30,0	10,0	6,7	18,3	35,0	100,0

значительную динамику зуда на фоне использования топической терапии. Разница средних рангов составила 2,26 (ДИ 95%: 1,5; 3,0). Размер эффекта — 0,72 — умеренный.

Независимо от формы атопического дерматита (ограниченная или распространенная), связанной с аллергическим заболеванием или без него, терапия была эффективна. Зуд снижался на фоне терапии как у детей с ограниченной формой, так и при распространенном варианте.

Шкала РОЕМ (Patient-Oriented Eczema Measure). Пациентоориентированные шкалы являются важным способом оценки влияния дерматита на пациента и восприятия человеком своей патологии. На скрининге в общей группе медиана РОЕМ составляла 12 [8; 15] баллов, что соответствует атопическому дерматиту средней степени тяжести. После проведенной терапии РОЕМ достоверно уменьшилась до 4 [2; 9] (АтД легкой степени), с разницей средних — 7 [ДИ 95%: 4,5; 9].

При анализе субгрупп по способу (нанесение эмоленда в очаге заболевания) РОЕМ не выявило разницы в самооценке и восприятии дерматита у детей из групп изучения: как использовавшей ГКС на участках пораженной кожи, так и второй группой, использовавшей ГКС + «Адмера», $p=0,70$. На фоне комбинированной терапии показатели РОЕМ уменьшились в обеих выборках. Сочетанное применение тГКС и эмоленда показало свою эффективность в терапии атопического дерматита.

Очевидно, что шкала РОЕМ позволяет оценить эффективность эмолендов в отношении восприятия пациентом своего ксероза. Сухость кожи предлагается оценить респонденту в 7-м вопросе: «Сколько дней за последнюю неделю у Вас/Вашего ребенка кожа была сухой или грубой из-за атопического дерматита?» В исследовании удалось показать, что при использовании крема с 5%-м филагринолом отмечается достоверный рост количества дней, когда родители отмечали, что кожа их ребенка была не сухая.

Ко второму визиту 65% пациентов отметили улучшение (кожа не была сухой или была сухая 1–2 дня в неделю), по сравнению с 9,6% ответивших подобным образом изначально. Различия между данными получены с высокой степенью достоверности ($p<0,001$) (таблица 4).

Оценка РОЕМ в группе детей с ограниченной формой была ниже, чем при распространенной форме (Me 10 vs 13,5, $p=0,031$). Родители детей оценивают ограниченную форму как легкую, несмотря на более частые рецидивы в этой группе.

Не было выявлено различий в оценках РОЕМ в двух группах пациентов, разделенных по использованию эмоленда и стероида в очаге сыпи ($p=0,52$).

Увлажненность кожи (аппаратные измерения)

В исследовании изучалась увлажненность кожи на фоне использования крема «Адмера» и возможность сочетания крема и топических глюкокортикостероидов, в том числе в очаге поражения. При исследовании содержания воды были измерены показатели до терапии и назначения эмоленда (таблица 5).

Аппаратная оценка увлажненности кожи без высываний

Увлажненность кожи вне очага поражения колебалась в диапазоне 29 единиц: от 4 до 33 ед. Средние значения в общей группе составили 8 ед. с межквартильным диапазоном [6,0; 12,0] ед. Из графика и статистической таблицы видно, что примерно 2/3 детей имеют увлажненность менее 12 ед. Есть небольшое количество участников с аномально высокой увлажненностью, возможно, это особый клинический вариант течения дерматита. Вопрос требует дополнительного изучения.

В рассматриваемом исследовании не прослеживалось зависимостей между клиническими вариантами дерматита, увлажненностью кожи в очаге сыпи и в области сухой кожи ($p>0,05$ во

Таблица 5. Суммарная описательная таблица увлажненности кожи, n = 65
Table 5. Summary descriptive table of skin hydration, n = 65

	Кожа, скрининг (визит 1-й)	Кожа, визит 2-й	Высыпания, скрининг (визит 1-й)	Высыпания, визит 2-й
Среднее	10,0	12,2	9,09	12,8
Стандартное отклонение	6,22	6,75	4,73	6,74
Диапазон	29	31	22,0	30,0
Минимум	4	4	4,00	6,00
Максимум	33	35	26,0	36,0
Шапиро — Уилк, W	0,746	0,803	0,818	0,854
Шапиро — Уилк, p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
25-й процентиль	6,00	8,00	6,00	8,00
50-й процентиль	8,00	10,0	8,00	12,0
75-й процентиль	12,0	15,0	10,0	15,0

всех случаях, непараметрический анализ Краскелла — Уоллиса):

- время дебюта дерматита;
- возраст ребенка;
- ограниченная и распространенная формы АтД;
- предполагаемая связь обострения с аллергеном;
- наличие зуда кожи по мнению родителей;
- связь с пищевыми аллергенами;
- наличие сопутствующих респираторных аллергических заболеваний и пищевой аллергии.

Возможно, скромная величина выборки не позволила показать зависимости между показателями, либо процессы воспаления и нарушения кожного барьера, характерные для внешнего эндотипа атопического дерматита, являются стабильными и не зависят от вышеуказанных факторов.

В области сухой кожи без высыпаний, где не использовались глюкокортикостероиды, увлажняющий эффект был связан исключительно с использованием эмоленда. После 14 дней применения наблюдалось значимое повышение среднего балла увлажненности: медианы в группах увеличились с 8 до 10 единиц, средняя разница 2,5 ЕД (ДИ 95%: 5,5; 0) с небольшим размером эффекта 0,39. Использование непараметрического дисперсного анализа для попарных сравнений по Дурбину — Конову дают статистику критерия меньше критического уровня, $p = 0,017$ (рис. 2).

Аппаратная оценка увлажненности кожи в очаге поражения

В общей группе на 1-м визите в очаге сыпи увлажненность составила в среднем 8 [6; 10] единиц, что не

отличалось от увлажненности кожи предплечья без признаков воспаления (8 [6; 12]), $p = 0,76$. После использования кортикостероидов и эмоленда в очаге сыпи средние показатели увлажненности выросли с 8 [6; 10] до 12 [8; 15] единиц. Различия между повторными измерениями были достоверны. Ранговый тест W Вилкоксона показал значимое повышение увлажненности на 4,00 балла (ДИ 95%: 6,0; 2,0) с размером эффекта 0,67 (средний), $p = 0,001$ (рис. 3).

В исследовании проведено изучение эффекта добавления эмоленда к ГКС в очаге поражения. Длительность комбинированной терапии (эмоленд + стероид) в очаге поражения составила 9 дней, общая длительность 14 дней. Добавление эмоленда с 5-го дня терапии не изменяло значительно увлажненность кожи к 14-му дню наблюдения по сравнению с использованием ГКС на область сыпи изолированно.

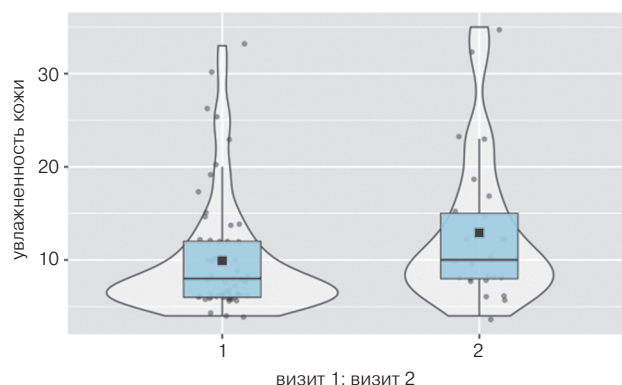


Рис. 2. Динамика изменения увлажненности в месте ксероза на 1-м и 2-м визитах

Fig. 2. Dynamics of the change in hydration at the xerosis site at the 1st and 2nd visits

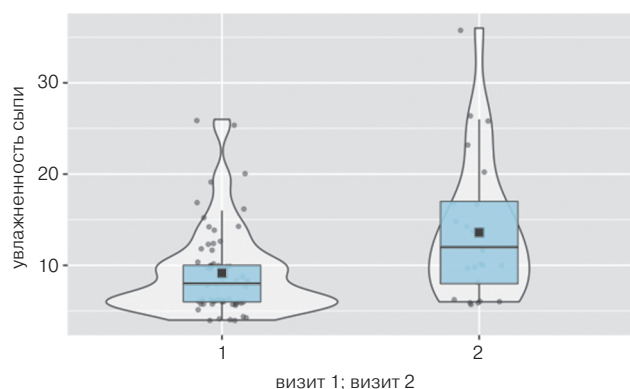


Рис. 3. Динамика изменения увлажненности в месте сыпи на фоне терапии

Fig. 3. Changes in hydration at the rash site against the background of therapy

Однако наблюдался четкий положительный тренд, проявляющийся в росте медиан аппаратной увлажненности сыпи. В первой группе, где использовался исключительно метилпреднизолон ацепонат однократно в сутки, медиана увлажненности составила 10 [6; 15] по сравнению со второй группой, дополнительно наносившей эмомент, где она составила 12 [8; 15] Ед, $p = 0,59$. Возможно, это связано с коротким периодом использования эмомента на области поврежденной кожи. Графики сравнения средних и плотности распределения значений представлены на рис. 4. Отмечается незначительный рост показателей.

Из приведенных данных видно, что существует тенденция к повышению увлажненности кожи при совместном использовании ГКС + эмомент, но эта зависимость слабая. Использование современного нефторированного стероида — метилпреднизолон ацепоната, являющегося пролекарством, коротким курсом приводит к достаточному росту увлажненности кожи и к купированию воспаления и, видимо, не позволяет развиваться неблагоприятным последствиям на коже, по крайней мере в течение 2 недель. Добавление эмомента позволяет увеличить содержание влаги в очаге воспаления, хотя из-за короткого периода совместного применения эта разница незначительна. Вероятно, необходимы более длительные курсы применения эмомента для достоверной реализации эффекта увлажнения в очаге поражения в в полной мере.

Оценка органолептических свойств

Органолептика и переносимость косметического продукта очень важны для пациента и по-

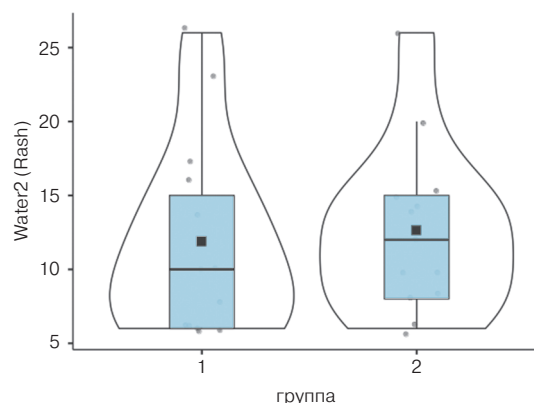


Рис. 4. Аппаратная увлажненность кожи в области сыпи после терапии: 1 группа — топический кортикостероид; 2 группа топический стероид + крем с 5% филагринолом, $p = 0,59$

Fig. 4. Apparent skin hydration in the dermatitis's area after therapy: group 1 — topical corticosteroid; group 2 - topical corticosteroid + cream with 5% filagrinol, $p = 0,59$

вышают приверженность к лечению. Эмоменты наносятся в домашних условиях, поэтому важно, чтобы пациенты и их родители были удовлетворены качеством продукта.

Дополнительно в анкету были включены вопросы о применимости крема в реальной практике по мнению пациентов. После 2 недель использования получены данные, касающиеся особенностей крема и нанесения его на кожу. Использовали модифицированную 5-балльную шкалу Лакерта. Результаты представлены в таблице 6.

Общая оценка крема, по мнению опрошенных, составила 4,48 (max 5), «отлично» — 50,8%, «хорошо» — 46,0%, «удовлетворительно» — 3,2%. Это является высоким показателем и говорит о высоком качестве продукта.

Оценки «хорошо» или «отлично» для консистенции назвали 92,2% респондентов. Большинство было полностью довольны скоростью впитывания (100%) и однородностью кремовой структуры (98,4%). Пациенты отметили отсутствие липкости (98,4%) и удобство использования косметического продукта (98,4%). Высокие оценки получили жирность (93,2%), субъективное чувство увлажнения после нанесения (90,5%) и смягчение кожи (93,5%). К использованию дозатора не было претензий у 82,5%, к герметичности у 96,8% и запаху у 85,7% респондентов.

Субъективные оценки, повлиявшие на итоговый результат, были получены по показателям «запах» и «удобство дозатора». Традиционно пред-

Таблица 6. Оценка органолептических свойств продукта

Table 6. Evaluation of the organoleptic properties of the product according to the patients

Показатель	Оценка пользователей				
	Отлично, %	Хорошо, %	Удовлетворительно, %	Плохо, %	Неприемлемо, %
Консистенция	68,8	23,7	7,8		
Однородность	63,5	34,9	1,6		
Запах	60,3	23,8	11,1	3,2	1,6
Отсутствие липкости	68,3	25,4	4,8		1,6
Жирность	56,5	37,1	4,8		1,6
Увлажнение	44,4	46,0	9,5		
Смягчение	53,2	40,3	6,5		
Удобство нанесения	66,7	25,4	6,3	1,6	
Скорость впитывания	77,4	22,6			
Удобство дозатора	46,0	36,5	17,5		
Герметичность	73,0	23,8	3,2		
Общая оценка	50,8	46,0	3,2		

почтения пользователей по этим критериям различаются. В беседе пациенты обращали внимание на отсутствие дозирующей помпы и легкое постукивание крема при выдавливании. Запах для одних респондентов был нейтральный, и отмечалось, что это норма для лечебной косметики. Эта группа пациентов отмечает недопустимость отдушек в кремах, другая часть пациентов ждет максимального сходства с бытовой косметикой и аромата от крема.

Оценка нежелательных явлений при применении продукта

С учетом многокомпонентного состава крема, частой ассоциированности атопического дерматита с контактными реакциями важно было оценить переносимость продукта, частоту возникновения нежелательных явлений при его применении. Пациенты не предъявляли жалоб на серьезные нежелательные реакции после использования крема: ни у кого не развился специфический контактно-аллергический дерматит. Однако анкета содержала прямые вопросы о развитии возможных реакций после попадания на кожу. Все пациенты были предупреждены, что эмоленды после нанесения на очаги воспаления вызывают жжение, и было не рекомендовано использование крема на воспаленные участки. Проконтролировать процесс нанесения крема в домашних условиях не представлялось возможным. Видимо, в отдельных случаях нарушения рекомендаций врача крем попадал на пораженные участки, и некоторые пациенты отмечали нежелательные реакции.

Объективные критерии в виде появления сыпи, непосредственно связанной родителями пациентов с кремом, отметили только 1,6% опрошенных (1 человек), и даже в этом случае, по мнению исследователя, убедительных доказательств, что сыпь была связана именно с применением крема, получить не удалось. Остальные признаки были достаточно субъективны, причем в связи с ранним возрастом большинства участников опрашивались родители детей, которые использовали крем, а не сами дети. Пациенты не отказывались от использования крема, и на втором визите при клиническом осмотре на коже не фиксировалось явлений контактного и раздражительного дерматита ни у одного ребенка. Таким образом, было показано хорошая переносимость и отсутствие значимых нежелательных эффектов при нанесении многокомпонентного крема с 5%-м филагринолом, что дает возможность использования его в детской практике.

ОБСУЖДЕНИЕ И ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании прослеживаются общие тенденции в естественной эволюции атопического дерматита, совпадающие с общемировыми трендами. Неравномерное распределение по возрасту детей с АтД согласуется с данными литературы и отражает преобладающую высокую распространенность экземы в младшем возрасте. Несимметричное возрастное распределение обусловлено более проницаемым кожным барьером, иммунологическим созреванием кожи и постепенным переходом у подростков дерматита в ограниченные

формы. Согласно нашим наблюдениям и источникам Roduit C, 2017, атопический дерматит имеет различные фенотипы в зависимости от времени манифестации и связи с пищевой аллергией. Ранний детский возраст до 4–6 лет наиболее располагает к развитию заболевания, и в этот период одновременно встречаются несколько клинических вариантов АтД: ранний транзиторный, ранний персистирующий и поздний персистирующий фенотипы [19]. Вероятные мутации филагтрина клинически проявляются поражением типичных участков наиболее тонкой и проницаемой кожи, что было показано в работах Carson C, 2012 [20]. В нашем исследовании мы видим, что распространенность ограниченных форм АтД сочетается с длительным течением, с частыми рецидивами, что косвенно подтверждает верность гипотезы о поддержании воспаления у лиц с нарушенным эпидермальным барьером. Локализация дерматита в излюбленных местах, отсутствие адекватной противовоспалительной терапии повышают риски длительного существования процесса даже при ограниченных формах заболевания.

Связь с аллергическими заболеваниями и сочетание дерматита с ринитом и астмой является общеизвестным фактом, хотя стратегии развития аллергических заболеваний («атопического марша») постоянно пересматриваются. Не отрицая самой склонности к системному Т2-воспалению, отметим, что наличие всех этапов марша признаётся не обязательным, но становится достоверно известно, что дефекты в гене FLG, ответственном за синтез филагтрина, связаны с повышением риска развития астмы [21]. Поэтому интересно использование эмолентов, содержащих стимуляторы синтеза компонентов эпителиального барьера, например филагринола, и изучение влияния эмолентов-плюс на динамику развития сенсibilизации.

Анализ историй болезни пациентов, участвующих в нашем исследовании по поводу ассоциации с пищевой аллергией, не проводился, сенсibilизация и ее роль в развитии обострений в текущем исследовании не рассматривалась. Традиционно родители убеждены, что дерматит в большей части связан с аллергией. Анализ связи сенсibilизации и обострений атопического дерматита проводился ранее на базе Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии г. Москвы, где было показано, что в раннем возрасте до 2 лет действительно наблюдается высокая частота

ассоциации пищевой аллергии и дерматита [22]. К мнению родителей о том, что в старшем возрасте пищевая аллергия является частым триггером обострений АтД, следует относиться осторожно, поскольку результаты крупного метаанализа свидетельствуют об обратном. По убеждению родителей, до 30 % популяции имеют пищевую аллергию, в случае изучения сенсibilизации (лабораторно или с помощью кожных проб) частота пищевой аллергии снижается до 10–15 %, а при проведении провокационных тестов не превышает 3–5 %, даже в когортах из Соединенного Королевства и Австралии, где частота встречаемости пищевой аллергии традиционно высокая [23].

Преобладание легких и среднетяжелых форм отражено в структуре обращений пациентов в центр. В исследование включались только дети с обострением АтД, легкая степень тяжести (IGA=2) была у 50,7 % детей, средняя степень тяжести (IGA=3) — у 34,8 %. После 2 недель наблюдения чистая кожа (IGA=0) наблюдалась у 10,5 % пациентов. Практически чистую кожу (IGA=1) имели 42,1 % пациентов, легкая степень тяжести отмечена у 42,1 % детей, IGA=3 — у 5,3 % пациентов. Показатели EASI и площади пораженной кожи двигались в том же направлении. Очевидно, что оценка за 2 недели терапии сдвинулась на 1 ступень: легкие формы перешли в практически чистую кожу, среднетяжелые улучшились до легких форм. Уменьшение итоговой оценки IGA, EASI, BSI на фоне терапии обеспечено сочетанным действием ГКС и эмолента, что не позволяет оценить вклад каждого из агентов в индукцию ремиссии. Традиционная схема терапии, рекомендованная европейским и отечественным сообществами, была эффективной [1, 9, 11].

Динамика изменения зуда была в исследовании достоверной. Зуд, дневной и ночной, в исследовании оценивался по шкале NRS как максимальный за последнюю неделю и уменьшался на фоне лечения. К концу исследования 3/4 пациентов имели медианы зуда <4, а 50 % менее 1 балла, что является отличным показателем эффективности терапии. Ограничения этого результата лежат в понимании того, что зуд отмечался как в местах воспаления, куда наносились стероиды, так и в местах ксероза. По этическим соображениям авторы не могли оставить пациентов как без увлажняющей терапии, так и без топических стероидов. К выводам ведущей роли эмолентов в аспекте купирования общего зуда данного дизайна исследования следует относиться осторожно. Впро-

чем, ранее неоднократно было показано положительное действие эмоленов на зуд при дерматите, и этот постулат не требует доказательств [24].

Основным результатом исследования является доказательство достоверного влияния крема с филагринолом на увлажненность кожи как внутри очагов высыпаний, так и в области сухой кожи, что проявляется в значимом изменении удовлетворенности пациентов состоянием своей кожи. Это видно по положительной динамике ответов пациентов в отношении сухости после использования эмоленга, измеренной в рамках валидированного опросника РОЕМ.

Средние значения повышения увлажненности кожи (разница медиан к исходному значению) при измерении видеодерматоскопом вне очагов поражения в общей группе составили примерно 31,25 %. В области сухой кожи без высыпаний, где не использовался топический глюкокортикостероид, увлажняющий эффект был связан исключительно с использованием эмоленга. Эти значения подтверждают данные другого российского исследования 12-недельного применения крема «Адмера» у детей с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Уровень гидратации кожи в исследовании оценивался по индексу трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ). Средний показатель ТЭПВ на скрининге составлял 10,95 г/м²/ч, но уже ко второму визиту через 2 недели он снизился до 9,033 г/м²/ч, ($p < 0,001$), эта тенденция наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения. К 84 дню среднее значение ТЭПВ составило 4,433 г/м²/ч ($p < 0,001$). Таким образом, было доказано значимое влияние филагринолсодержащего крема на уровень увлажненности кожи, в том числе у пациентов, не получавших топические глюкокортикостероиды в составе терапии [18]. Показатели изменения увлажненности кожи для крема с 5%-м филагринолом «Адмера» не уступают результатам, приведенным в литературе для аналогичных продуктов. В исследовании Bergera-Virassamynaik S. et al (2023) показатели потери трансэпидермальной влаги к 28-му дню использования эмоленга снижались на 24 %. Сравнение имеет ограничения, т. к. применялись разные аппараты, методики измерения и оценивались разные участки кожи: в нашем исследовании кожа предплечья, а в исследовании Bergera et al. кожа век. Однако общий тренд повышения увлажненности при применении эмоленов очеви-

ден. Использование эмоленов нового поколения приносит значимую пользу для пациентов [25].

Средние значения повышения гидратации кожи на пораженных участках в общей группе, посчитанные по аналогичной методике (разница медиан 4, исходная величина 8 ЕД), составили солидные 50 %. Это показывает, что состояние увлажненности напрямую зависит от уровня воспаления в очаге. В нашем исследовании подобный эффект увлажнения достигается локальным нанесением современных стероидов — метилпреднизолона ацепоната, но известны исследования, когда системные препараты, например дупилумаб, снижали уровень трансэпидермальной потери влаги кожи [26]. Локальное использование фторированных препаратов гормонов, напротив, приводит к большей частоте побочных эффектов в очаге, развитию истончения кожи и ее депигментации. Эффекты показаны для бетаметазона валериата 0,1 % при использовании дважды в день в течение 4 недель [27]. В нашем исследовании подобные препараты не использовались, и аппаратная оценка их влияния на увлажненность кожи не проводилась.

Изучение эффекта добавления эмоленга к ГКС в очаге поражения за короткий срок проведено в подгруппах лечения. В обеих группах на скрининге значения медиан были равны 8 [6; 10] Ед. Добавление эмоленга с 5-го дня терапии позволило статистически незначимо увеличить увлажненность кожи к 14-му дню наблюдения по сравнению с использованием ГКС на область сыпи изолированно. В первой группе, где использовался исключительно метилпреднизолона ацепонат однократно в сутки, медиана увлажненности на втором визите увеличилась на 20 % по сравнению со второй группой, дополнительно наносившей эмомент, где разница с 1-м визитом составила + 50 %, однако различия оказались недостоверны, возможно, по причине небольшой численности групп и использования менее чувствительных ранговых критериев, $p = 0,59$. Спаринговый эффект стероид + эмомент ранее был показан в небольших исследованиях, но они продолжались в отличие от нашего исследования (2 нед.), как правило, около 12 недель [28]. Нарастание увлажненности кожи в очаге при добавлении эмоленга является полезным для профилактики обострений и требует дальнейшего изучения сравнения эффективности. Добавление новых ингредиентов, например филагринола, по-видимому, может добавлять дополнительные преимущества для пациентов [29, 30].

При проведении анализа в отношении удовлетворенности пациентов или их родителей/законных представителей от применения крема «Адмера» на протяжении 2 недель наблюдения было выявлено: общая оценка крема, по оценке опрошенных, составила 4,48 (max 5), «отлично» — 50,8%, «хорошо» — 46,0%, «удовлетворительно» — 3,2%. Это является высоким показателем и говорит о высоком качестве продукта. В ходе исследования не было зарегистрировано случаев отказа от использования «Адмера» в качестве уходового средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эмоленты играют важную роль в лечении атопического дерматита. Они уменьшают выраженность зуда и сухости кожи, а стероиды купируют воспаление в очагах поражения. Применение крема с 5%-м филагринолом («Адмера») совместно с кремом метилпреднизолона ацепоната в течение 2 недель позволяет добиться значительного регресса высыпаний, согласно оценке врача (IGA, EASI) и пациента (РОЕМ, визуальная шкала зуда).

2. Использование крема с 5%-м филагринолом («Адмера») оправдано для детей с сухой кожей, поскольку средство достоверно повышает увлажненность кожи, измеренную аппаратно в области высыпаний и на сухой коже без очагов дерматита.

3. Положительные тренды при измерении увлажненности кожи при сочетанном использовании ГКС и эмолента в очаге поражения в течение 9 дней не смогли достигнуть достоверного уровня. Однако средние значения содержания влаги в коже увеличились (20% vs 50%), что позволяет прогнозировать реализацию эффекта при более длительном использовании эмолента.

4. Курс использования современного увлажняющего средства, крема с 5%-м филагринолом, в течение 2 недель достаточный, чтобы получить субъективные различия в восприятии сухости кожи, по данным шкалы РОЕМ, и доказать увеличение увлажненности кожи объективно с помощью измерений содержания влаги в эпидермисе.

5. Потребительские свойства крема с 5%-м филагринолом («Адмера»), по оценке родителей детей с атопическим дерматитом, аллергическими заболеваниями, соответствуют баллам «хорошо» и «отлично» в подавляющем большинстве случаев, со средними значениями 4,48 в общей группе пациентов. Крем может быть рекомендован к применению для детей 0–18 лет с сухой и атопичной кожей, в том числе пациентам, имеющим доказанную аллергическую сенсibilизацию, для увлажнения сухой кожи на участках вне высыпаний и сочетанно с топическим глюкокортикостероидом с 5-го дня заболевания после купирования острой фазы воспаления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Smolkin YS, Balabolkin II, Gorlanov IA, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version). Part 1. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2020; 60 (1): 4–25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
2. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. Allergology International. 2022; 71 (1): 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.07.003>.
3. Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. Curr Opin Immunol. 2016; 42: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.05.002>.
4. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. Trends Mol Med. 2008; 14 (1): 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.10.006>.
5. Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, Menné T, Bisgaard H. Clinical Presentation of Atopic Dermatitis by Filaggrin Gene Mutation Status during the First 7 Years of Life in a Prospective Cohort Study. Simon M, ed. PLoS ONE. 2012; 7 (11): e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
6. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. Biochem Med (Zagreb). 2019; 29 (2): 020501. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020501>.
7. Смолкина ОЮ, Быстрицкая ЕП, Свитич ОА, Пирузян АЛ, Денисова ЕВ, Корсунская ИМ, Соболев ВВ. Анализ метилирования ДНК в пораженной и непораженной коже у взрослых пациентов с атопическим дерматитом. Молекулярная медицина. 2021; (1): <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-08>. [Smolkina OY et al. DNA Methylation Analysis of Lesional and Non-lesional Skin in Adult Patients with Atopic Dermatitis. Molecular medicine. 2021; (1): <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-01-08>. (In Russ.)]
8. Тамразова ОБ, Глухова ЕА. Уникальная молекула филаггрина в структуре эпидермиса и ее роль в развитии ксероза и патогенеза атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2021; 20 (6): 102–110. [Tamrazova OB, Glukhova EA. Unique molecule filaggrin in epidermal structure and its role in the xerosis development and atopic dermatitis pathogenesis. Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya. 2021; 20 (6): 102–110. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202120061102>]

9. Смолкин ЮС, Мигачева НБ, Смолкина ОЮ. Поддержание ремиссии и профилактика обострений заболевания у детей с атопическим дерматитом. Позиционная статья Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020; 2: 38–45. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200149>. [Smolkin YS, Migacheva NB, Smolkina OY. Maintenance of remission and prevention of disease flares in children with atopic dermatitis. Position paper of the Association of Children's Allergists and Immunologists of Russia. Consilium Medicum. 2020; 2: 38–45. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.2.200149>. (In Russ.)]
10. VanZuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; CD012119(2): 426. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012119.pub2>.
11. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2022; 36 (11): 1904–1926. <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>.
12. Снарская ЕС, Братковская АВ. Инновационный филагринол-содержащий эмомент. Вестник дерматологии и венерологии. 2022; 98 (5): 65–89. [Snarskaya ES, Bratkovskaya AV. Novel filagrinol-containing emollient. Vestnik dermatologii i venerologii. 2022; 98 (5): 65–89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/vdv1342>.
13. Lichterfeld A, Hauss A, Surber C, Peters T, Blume-Peytavi U, Kottner J. Evidence-Based Skin Care: A Systematic Literature Review and the Development of a Basic Skin Care Algorithm. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2015; 42 (5): 501–524. <https://doi.org/10.1097/WON.0000000000000162>.
14. Coderch L, López O, de la Maza A, Parra JL. Ceramides and skin function. Am J Clin Dermatol. 2003; 4 (2): 107–129. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304020-00004>.
15. Perrett KP, Peters RL. Emollients for Prevention of Atopic Dermatitis in Infancy. Vol 395. Lancet Publishing Group; 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33174-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33174-5).
16. Мурашкин НН, Иванов РА, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ, Опрятин ЛА, Савелова АА. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20 (5): 435–440. [Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchian ET, Epishev RV, Materikin AI, Opryatin LA, Savelova AA. Filaggrin and Atopic Dermatitis: Clinical and Pathogenetic Parallels and Therapeutic Possibilities. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2021; 20 (5): 435–440. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2320>.
17. Заславский ДВ., Соболев АВ., Скрек СВ., Юновидова АА, Зелянина МИ, Машука ДМ, Стародубцева ДА, Шиманская МЛ, Зяблова ДД, Хамнагдаева АС. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей. Вестник дерматологии и венерологии. 2021; 97 (5): 52–65. <https://doi.org/10.25208/vdv1255> (In Russ.).
18. Заславский ДВ., Баринаева АН, Плавинский СЛ, Зелянина МИ, Захарова ИН, Бережная ИВ, Шартанова НВ, Сидорович ОИ. Влияние крема для сухой и чувствительной кожи с модулятором активности филаггрина на объективные показатели барьерной функции кожи и индексы тяжести заболевания у пациентов детского возраста с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023; 26 (1): 25–39. <https://doi.org/10.17816/dv122220>.
19. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. JAMA Pediatr. 2017; 171 (7): 655–662. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0556>.
20. Carson CG, Rasmussen MA, Thyssen JP, Menné T, Bisgaard H. Clinical presentation of atopic dermatitis by filaggrin gene mutation status during the first 7 years of life in a prospective cohort study. PLoS One. 2012; 7 (11): e48678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048678>.
21. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. Children (Basel). 2021; 8 (11): 1067. <https://doi.org/10.3390/children8111067>.
22. Смолкин ЮС, Масальский СС, Зайцева ГВ, Смолкина ОЮ. Спектр аллергической сенсибилизации у детей с атопическим дерматитом в первые 2 года жизни по результатам кожных проб. Вопросы питания. 2022; 91 (6): 50–60. [Smolkin YuS, Masalskiy SS, Zaytseva GV, Smolkina OYu. Allergic sensitization in children with atopic dermatitis in the first 2 years of life according to the results of skin tests. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91: 50–60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33029/0042-88332022-91-6-50-60>.
23. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. World Allergy Organ J 6, 1–12 (2013). <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-21>.
24. El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach — summary document from an Italian expert group. Ital J Pediatr. 2020; 46: 11. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0777-9>.

25. Bergera-Virassamynai S, Ardiet N, Sayag M. Evaluation of the Efficacy of an Ecobiological Dermo-Cosmetic Product to Help Manage and Prevent Relapses of Eyelid Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2023; 16: 677–686. <https://doi.org/10.2147/CCID.S401576>.
26. Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, et al. Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2022; 77 (11): 3388–3397. <https://doi.org/10.1111/all.15432>.
27. Danby SG, Chittock J, Brown K, Albenali LH, Cork MJ. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014; 170 (4): 914–921. <https://doi.org/10.1111/bjd.12778>.
28. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007; 214 (1): 61–67. <https://doi.org/10.1159/000096915>.
29. Araviiskaia E, Pincelli C, Sparavigna A, Luger T. The Role of a Novel Generation of Emollients, 'Emollients Plus', in Atopic Dermatitis. *Clin Cosmet Invest Dermatol*. 2022; 15: 2705–2719. Published 2022 Dec 14. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389697>.
30. Magnolo N, Jaenicke T, Tsianakas A, et al. Comparison of different skin care regimens in patients with moderate to severe atopic dermatitis receiving systemic treatment: A randomized controlled trial [published online ahead of print, 2023 Apr 24]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 10.1111/jdv.18949. <https://doi.org/10.1111/jdv.18949>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Масальский С. С. — написание текста, наблюдение пациентов, статистическая обработка.

Смолкин Ю. С. — редакция текста.

Смолкина О. Ю. — наблюдение пациентов, редакция текста.

Исследование проведено при поддержке компании Dr. Reddy's.

Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-33-43>

Статья поступила 09.02.2023 г.

Статья принята в печать 10.05.2023 г.

УДК 616-056.43:612.392.7/9.61.397.23/.398

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствует.

**А. Г. Чуви́рова^{1,2}, М. Н. Я́рцев¹**¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, Москва, Каширское ш., 24, Россия² Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, Волоколамское ш., 91, Москва, Россия**Чуви́рова Анастасия Геннадьевна** — аллерголог-иммунолог ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт иммунологии», ФМБА России, ORCID ID: 0000-0002-5524-5406; e-mail: anastasia.chouvirova@gmail.com.**Я́рцев Михаил Николаевич** — д. м. н., в. н. с. отделения иммунопатологии детей ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт иммунологии», ФМБА России, ORCID ID: 0000-0003-0952-2801, e-mail: m_yartsev@mail.ru.**Аннотация**

Введение. Изучение патогенеза и иммунопатогенеза повторных респираторных инфекций (ОРВИ) в сочетании с острым ларинготрахеитом (ОЛТ) и ЛОР-патологией (тонзиллофарингит, риносинусит, отит) — актуальная задача для педиатрии, решение которой важно и для разработки подходов к профилактике формирования хронических заболеваний. Недостаточно изучены механизмы коморбидности с инфекциями и иммунодисрегуляции врожденного иммунитета.

Цель работы. Изучение клинико-иммунологических особенностей и эффективности назначения бактериального лизата (бронхо-ваксом) у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита (ОЛТ), ОРВИ и ЛОР-заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 50 детей (22 мальчика и 28 девочек) в возрасте 3–9 лет на начало наблюдения (32 ребенка — в возрасте 3–6 лет и 18 детей — 7–9 лет) с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией, частота ОРИ 6–12 раз, частота ОЛТ 3–8 раз в год. Все дети консультированы педиатром, ЛОР-врачом. Дети консультированы и наблюдались аллергологом-иммунологом. 25 детей получали лечение по стандартам (подгруппа Ia) и 25 детей (подгруппа Ib) получали в комплексном лечении бактериальный лизат (бронхо-ваксом), обе подгруппы сходны по полу и возрасту, клиническим проявлениям. Срок наблюдения 3 года, эффективность оценивали через год и через три года лечения. Дополнительно обследована группа сравнения из 30 детей в возрасте 3–9 лет (21 — в возрасте 3–6 лет и 9 — в возрасте 7–9 лет) с частотой ОРИ 3–5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта и повторных эпизодов ОЛТ. Иммунологическое обследование включало показатели системного и врожденного иммунитета (CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺, CD3⁺CD16⁺, TLR2⁺CD14⁺, TLR4⁺CD14⁺, CD14⁺CD119⁺ клетки), сывороточные иммуноглобулины (A, M, G, E), показатели хемилюминесценции, интерфероны (ИФН-α, ИФН-γ).

Результаты. У детей с повторными эпизодами ОЛТ и ОРВИ экспрессия TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺, TLR2⁺CD14⁺), рецепторов к ИФН-γ (CD14⁺CD119⁺) достоверно выше, чем у детей без ОЛТ и с частотой ОРВИ 3–5 раз в год, что сопровождается снижением уровня ИФН-γ и ИФН-α и связано с развитием дисрегуляции иммунной системы, которая уменьшается при назначении бактериального лизата (бронхо-ваксом). Комплексное лечение детей в течение 3 лет с назначением препарата достоверно снижает частоту ОРВИ — в 2,6 раза, тонзиллофарингита — в 1,8 раза, риносинусита — в 2,2 раза, потребность в назначении антибиотиков — в 2,2 раза. В группе, получавшей лечение по стандартам, через 3 года потребность в назначении антибиотиков снижалась в 1,6 раза, частота обострений ОРВИ — в 1,2 раза, тонзиллофарингита — в 1,5 раза, риносинусита — в 1,8 раза.

Заключение. У детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией наблюдается иммунодисрегуляция врожденного иммунитета: повышение экспрессии TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺, TLR2⁺CD14⁺), рецепторов к ИФН-γ (CD14⁺CD119⁺), снижение уровня ИФН-γ и ИФН-α. Включение в комплексное лечение бактериального лизата (бронхо-ваксом) у детей снижает иммунодисрегуляцию, частоту ОРВИ, обострений ЛОР-заболеваний (тонзиллофарингита, риносинусита, отита), потребность назначения антибиотиков.

Для корреспонденции:

Чуви́рова Анастасия Геннадьевна, аллерголог-иммунолог ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт иммунологии», ФМБА России.

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., 24.

E-mail: anastasia.chouvirova@gmail.com.

For correspondence:

Anastasia G. Chouvirova, allergologist-immunologist of National Research Center — Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency.

Address: 115522, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russia.

E-mail: anastasia.chouvirova@gmail.com.

Ключевые слова: острый ларинготрахеит, бактериальный лизат, TLR2, TLR4 рецепторы, врожденный иммунитет, повторные ОРВИ, тонзиллофарингит, риносинусит.

Для цитирования: Чувирова АГ, Ярцев МН. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 33–43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-33-43>

Clinical and immunological characteristic of children with recurrent episodes of acute laryngotracheitis, acute respiratory infections, otorhinolaryngological diseases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-33-43>

The article received 09.02.2023.

The article is accepted for publication 10.05.2023.

There is no source of funds and no conflict of interests.

A. G. Chuvirova^{1,2}, M. N. Yartsev¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russia

² Academy of Postgraduate Education of the «Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency», 125371, Moscow, Russia

Chuvirova Anastasia Gennadievna — allergologist-immunologist of National Research Center — Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0002-5524-5406, e-mail: anastasia.chuvirova@gmail.com.

Yartsev Michail Nikolaevich — PHD, department immunopathology of children of National Research Center — Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation, ORCID ID: 0000-0003-0952-2801, e-mail: m_yartsev@mail.ru.

Annotation

Introduction. Researching on pathogenesis and immunopathogenesis of acute respiratory infections in conjunction with recurrent episodes of acute laryngotracheitis and otorhinolaryngological diseases (tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, otitis) — is a high priority task for pediatrics, what is necessary to do to create an approach for preventing chronic illnesses.

The aim of the present work. Researching on clinical and immunological characteristics and efficiency of treatment with prescription of bacterial lysate (OM-85) for children with recurrent episodes of acute laryngotracheitis, acute respiratory infections (ARI), otorhinolaryngological diseases.

Materials and methods. Fifty children 3–9 years old (32 children 3–6 years, 18 children 7–9 years old; 32 boys, 28 girls) in the initial period of monitoring, with recurrent episodes of acute laryngotracheitis (ALT), acute respiratory infections (ARI), otorhinolaryngological diseases were examined. The treatment in according with pediatric clinical practice guidelines, consultations with a pediatrician, otorhinolaryngologist, allergologist were provided to all children.

Twenty five children (subgroup I b) received bacterial lysate (OM-85, 4 courses in 3 years) in complex treatment. Subgroups I a, I b were similar in clinical symptoms, gender and age related. Follow up period continued three years. The results were evaluated a year and three years after treatment. Experimental group was composed of 30 children 3–9 years old, additionally examined. This group had such characteristics as: frequency of acute respiratory infections 3–5 times in a year, absence of chronic respiratory diseases, of recurrent episodes of acute laryngotracheitis. Immunological survey included some parameters of innate immunity, serum immunoglobulins, chemiluminescence, interferons (IFN-alfa, IFN-gamma).

Results. In children with repeated episodes of ALT and ARI and otorhinolaryngological diseases the expression of TLR2 and TLR4 on CD14⁺ cells, receptors for IFN-γ (CD14⁺CD119⁺) is significantly higher than in children without ALT and with a frequency of ARI 3–5 times a year, which is accompanied by a decrease in the level of IFN-γ and IFN-α and is associated with the development of dysregulation of the immune system, which decreases with the administration of bacterial lysate (OM-86). Complex treatment of children within 3 years with the prescription of the drug significantly reduces the frequency of ARI — 2.6 times, tonsillopharyngitis — 1.8 times, rhinosinusitis — 2.2 times, the need for the prescription of antibiotics — 2.2 times. In the group treated by standards after 3 years, the need for antibiotics decreased by 1.6 times, the frequency of ARI exacerbations — by 1.2 times, tonsillopharyngitis — by 1.5 times, rhinosinusitis — by 1.8 times.

Keywords: acute laryngotracheitis, bacterial lysate, TLR4, TLR2 receptors, innate immunity, recurrent respiratory infections, laryngotracheitis, tonsillopharyngitis, rhinosinusitis.

For citation: Chuvirova AG, Yartsev MN. Clinical and immunological characteristic of children with recurrent episodes of acute laryngotracheitis, acute respiratory infections, otorhinolaryngological diseases. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 33-43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-33-43>

Коморбидность с респираторными вирусными инфекциями у часто болеющих детей, включая обструктивный ларингит (ООЛТ) (МКБ 10 — J05.0) и острый ларинготрахеит (ОЛТ) (МКБ 10 — J04.2), — актуальная междисциплинарная проблема. Выраженность клинических симптомов, стеноз гортани при ООЛТ и другие осложнения указывают на необходимость оказания скорой и неотложной помощи [1, 2]. В патогенезе принимают участие вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации, микробно-вирусные ассоциации, способствующие формированию воспаления в подскладочном отделе гортани [1, 2, 3]. Исследование иммунопатогенеза ООЛТ указывает на присутствие аллергического компонента, что подтверждено повышением общего IgE, ИЛ-4 [4, 5]. У большинства детей эпизоды ООЛТ проходят к 7-летнему возрасту; у детей более старшего возраста чаще наблюдается острый ларинготрахеит без развития стеноза гортани (ОЛТ) [6]. Актуально исследование иммунопатогенеза повторного ОЛТ с применением современных методов аллерго- и иммунодиагностики, включая показатели врожденного иммунитета. Мы наблюдали детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ, у части из которых отмечались бактериально-вирусные инфекции и обострения ЛОР-патологии (аденоидит, отит, хронический риносинусит, хронический тонзиллофарингит и др.). Известна эффективность бактериальных лизатов при хронических заболеваниях ЛОР-органов и ОРВИ [4, 7]. Нами был выбран бронхо-ваксом, исследований по его назначению у пациентов с повторным ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией в доступной литературе не было найдено.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение клинико-иммунологических особенностей и эффективности назначения бактериального лизата (бронхо-ваксом) у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита (ОЛТ), ОРВИ и ЛОР-заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 50 детей (22 мальчика и 28 девочек) в возрасте 3–9 лет на начало наблюдения (32 ребенка в возрасте 3–6 лет и 18 детей —

7–9 лет) с повторными эпизодами ОЛТ (3–9 раз в год), ОРВИ (6–12 раз в год) и ЛОР-патологией (аденоиды 2–3-й степени — у 16 (32%), хронический тонзиллофарингит — у 40 (80%), хронический риносинусит — у 18 (36%), рецидивирующий острый средний серозный отит — у 8 (16%)). Дети рандомизированно разделены на две подгруппы Ia и Ib, получали лечение по стандартам, 25 детей (подгруппа Ib) получали дополнительно бактериальный лизат (бронхо-ваксом) вне острого периода: 10 дней в месяц, 3 месяца; 4 курса за 3 года наблюдения; 2 курса в 1-й год, по 1 курсу за 2-й и 3-й год. Подгруппы сходны по полу, возрасту и клиническим проявлениям заболеваний. Клинико-иммунологическое обследование проводили в течение 6 месяцев до назначения, после курса бактериального лизата (бронхо-ваксом) и через 3 года (группа Ia препарат не получала). Дети обследованы вне эпизодов ОЛТ, ОРВИ и обострения ЛОР-патологии, не получали антибактериальной терапии в период приема бактериального лизата, далее — по показаниям. Дополнительно обследована группа сравнения из 30 детей в возрасте 3–9 лет (21 ребенок в возрасте 3–6 лет и 9 детей — 7–9 лет) с частотой ОРИ 3–5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта и повторных эпизодов ОЛТ. Все дети получали лечение по стандартам, общий срок наблюдения составил 3 года. Обследование проводилось в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, все протоколы были одобрены этическим комитетом.

До обращения к аллергологу-иммунологу у детей в начале исследования был диагностирован острый стенозирующий ларинготрахеит (ООЛТ), они наблюдались у ЛОР-врача и педиатра в течение 2 лет. Таким образом, в дебюте у детей 3–6 лет наблюдали: у 25 (50%) — ООЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3–5), согласно классификации [1]; у 25 (50%) — ООЛТ II степени, среднетяжелого течения (сумма баллов 5–8), они находились на стационарном лечении. Обследование и мониторинг таких детей важны и актуальны. Диагноз ООЛТ был поставлен ЛОР-врачом в соответствии с рекомендациями [8, 9, 10]. При дальнейшем наблюдении у пациентов не отмечено симптомов стеноза гортани, при обострении, сопровождающемся характерными клиническими

проявлениями, ЛОР-врачом поставлен диагноз острого ларинготрахеита (ОЛТ) [8-11]. Ларингиту, ларинготрахеиту свойственны грубый кашель, осиплость голоса, явлений стеноза гортани не отмечается, дыхательной недостаточности нет. ОРВИ могут сопровождаться следующими нозологическими формами: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит. Симптомы ОРВИ могут продолжаться в среднем до 10–14 дней [9, 12, 13]. В острый период ОРВИ дети наблюдались и проходили лечение по месту жительства у педиатра. При повторных эпизодах ОЛТ (3–8 эпизодов в год) дети были направлены на консультацию аллерголога-иммунолога вне острого периода. Дети осмотрены педиатром, аллергологом-иммунологом, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани. Диагнозы ЛОР-заболеваний (тонзиллофарингит, риносинусит, отит) поставлены ЛОР-врачом [10, 14]. Всем детям по месту жительства проводили санацию очагов инфекции по показаниям, для орошения слизистой небных миндалин и глотки назначали анти-септический препарат — бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммония хлорида моногидрат 0,01 % раствор 2 раза в день на протяжении 7 дней. Антибиотики с учетом чувствительности назначали в период обострения (тонзиллофарингит, риносинусит) при наличии осложнений, высеивании из зева, носа или со слизистой миндалин *Streptococcus haemolyticus* β, *Streptococcus pneumoniae* согласно рекомендациям [8, 9, 10, 14].

Обследование включало лабораторные и инструментальные методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (по показаниям), бактериологические посевы на флору и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам со слизистой зева, миндалин. Иммунологические показатели определяли методом проточной цитометрии по инструкции, использовали моноклональные антитела с моно- и двойной меткой фирмы Beckman Coulter: CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD16⁺, CD3⁺CD16⁺, TLR2⁺CD14⁺, TLR4⁺CD14⁺, CD14⁺CD119⁺ клетки. Экспрессию TLR2 и TLR4 определяли с помощью моноклональных антител фирмы Нускул Биотек. Применяли стандартный метод прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител, меченных флуоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ) или биотином или фикоэритрином по инструкции.

Пробы анализировали на проточном цитометре Erics PROFILE-II (Cultronics) (FC 500 Beckman Coulter). Общий IgE определяли методом ИФА (Хема, Россия). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини [15]. Исследование хемилюминесценции (спонтанная, индуцированная, индекс стимуляции) проводили по методике [16].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы Standart с использованием пакета программ Statistica 6,0. Использованы виды статистического анализа с определением критериев достоверности по Стьюденту и интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию χ^2 , U-критерия Манна — Уитни.

УТОЧНЕННЫЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ:

- дети с ОЛТ (3–8 эпизодов в год), с ООЛТ I–II в анамнезе, возраст 3–9 лет на начало наблюдения;
- давность заболевания более 1 года;
- частота ОРИ 6–12 раз в год;
- ЛОР-заболевания (хронический тонзиллофарингит, риносинусит).

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- дети с первичными иммунодефицитами;
- дети с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов; аутоиммунные заболевания, активная и латентная форма туберкулеза);
- дети с тяжелыми аллергическими заболеваниями (тяжелая БА, диффузный АТД, АР тяжелой степени тяжести, полипоз носа II–IV степени);
- дети с ИВЛ в период новорожденности, БЛД;
- дети с диагностированным гастроэзофагеальным рефлюксом;
- дети, получавшие иммуотропные препараты в течение 6 предыдущих месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей клинического и биохимического анализа крови (общий билиру-

Таблица 1. Микрофлора, высеваемая из зева
Table 1. Detection of pharynx microbiota

Возбудитель	Дети, частота ОРВИ 3–5 раз/год, n=30	ОЛТ, частота ОРВИ 6–12 раз/ год, n=50
	кол-во/ % детей	
Стафилококк, в том числе: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12/40* 8/26,6* 4/13,4	30/60 28/56 8/16
Стрептококк, в том числе: <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus haemolyticus-β</i>	8/26,6* 5/16,6* 3/10	22/44 18/36 5/10
<i>Neisseria perflava</i>	5/16,6	7/14
<i>Corinaebacterium pseudodiphtheriae</i>	2/6,6	3/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/6,6	5/10
<i>Candida albicans</i>	1/3,3*	5/10
Роста флоры не обнаружено	8/26,6	8/16

* $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$.

бин, АЛТ, АСТ), общего анализа мочи патологии не выявлено.

Персистенция инфекции у детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией представлена в таблице 1.

У детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями монокультура выделена у 42 %, два и более возбудителя — у 54 %, *Candida albicans* — у 10 %, сочетанная бактериальная и грибковая флора выделена у 10 % обследованных детей. У 16 % детей роста флоры не обнаружено. Количественные показатели колебались от 4×10^4 КОЕ/мл до 6×10^6 КОЕ/мл. Полученные результаты указывают на персистенцию инфекции на слизистой зева у детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями. При сравнении с детьми с частотой ОРВИ 3–5 раз в год без ОЛТ и без очагов хронической инфекции респираторного тракта можно отметить достоверно меньшую частоту высеваемости *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans* ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$) и менее выраженную персистенцию инфекций. Количественные показатели колебались от 3×10^3 КОЕ/мл до 4×10^5 КОЕ/мл. Группы сходны по полу и возрасту.

В таблице 2 представлено сравнение показателей у детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией с детьми с частотой ОРВИ 3–5 раз в год, без ОЛТ и ЛОР-патологии. Дети представлены без подразделения по возрасту, так

как динамика показателей была сходной. Наблюдался более высокий уровень IgG, IgA, показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, спонтанной продукции клетками ИФН- γ , индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ у детей без ОЛТ с частотой ОРВИ 3–5 раз в год, без ЛОР-патологии ($p < 0,05$). Достоверной разницы в количестве CD3⁺CD16⁺, CD14⁺ клеток, индексе стимуляции, ИФН- α в сыворотке, спонтанной продукции клетками ИФН- α не отмечено. У детей без ОЛТ достоверно более низкий уровень IgE, экспрессия рецепторов TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках. У большинства детей с повторными эпизодами ОЛТ повышена экспрессия рецепторов TLR2, TLR4, CD119 на CD14⁺-клетках ($p < 0,05$). Представленные результаты получены впервые.

В таблице 4 представлены данные о клинической эффективности назначения бактериального лизата (БЛ) (бронхо-ваксом) у детей с повторным ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями за 3 года наблюдения.

В первый год наблюдения дети получили 2 курса препарата, у них наблюдались обострения ЛОР-патологии, ОРВИ и повторные эпизоды ОЛТ. На 2-м и 3-м году обострения ЛОР-патологии, ОРВИ и повторные эпизоды ОЛТ наблюдались реже, назначали по 1 курсу БЛ (бронхо-ваксом) в год. В контрольной группе через 3 года достоверно снижалась частота обострений тонзиллофарин-

Таблица 2. Иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами ОРВИ, ОЛТ и ЛОР-патологии и в группе сравнения

Table 2. Immunologic indices in children with recurrent respiratory infections and laryngotracheitis and children without recurrent infections

		Дети с частотой ОРВИ 3–5 раз/год	Дети с ОЛТ и частотой ОРВИ 6–12 раз/год
Показатели		3–9 лет, n=30	3–9 лет, n=30
IgG (кровь), мг/мл		6,8–16,4*	5–11,4
IgM (кровь), мг/мл		0,72–2,2	0,48–1,8
IgA (кровь), мг/мл		0,62–1,8*	0,23–1,6
IgE (кровь), МЕ/мл		50–102*	50–2000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	5–20	5–19
CD14 ⁺ -клетки	%	64,7–94,2	60,5–98,8
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	%	24,3–44,6*	54,1–94,9
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	%	25,2–51,4*	35,5–96,2
CD14 ⁺ CD119 ⁺ -клетки	%	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
Интерферон, пкг/мл		n=20	n=20
Уровень в крови ИФН-α		1–6	1–3
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-α		1–16	1–13
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α		265–760*	115–460
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-γ		10–42*	0–38
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ		367–1324*	62–1499

* $p < 0,05$, метод Манна — Уитни.

гита ($p < 0,05$), снижение потребности в антибиотиках достоверно по критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$), динамика других показателей не была достоверной.

В группе Iб, получавшей БЛ, за 3-й год достоверно снижалась частота тонзиллофарингита, ОРВИ ($p < 0,05$), все показатели были ниже по сравнению с Iа группой ($p < 0,05$), частота ОРВИ — ниже в 2,6 раза.

У детей с повторными ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией отмечена персистенция бактериальной флоры и изменения иммунологических показателей, см. табл. 1 и 2. При назначении БЛ (бронхо-ваксом) повышаются показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, сывороточный IgG, IgA ($p < 0,05$), динамика IgM, IgE не была достоверной, см. табл. 3. Повышалось относительное количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺), ЕКТ (CD3⁺CD16⁺) и ЕК-клеток

(CD3⁺CD16⁺) ($p < 0,05$). Относительное количество TLR2⁺CD14⁺ и TLR4⁺CD14⁺ клеток значительно снижалось ($p < 0,05$). Повышался сывороточный ИФН-α и синтез ИФН-γ и ИФН-α клетками после приема БЛ (бронхо-ваксом) ($p < 0,05$).

У детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией наиболее часто высевается стафилококк (см. табл. 1). Только в 60 % случаев штаммы стафилококка и в 50 % случаев штаммы стрептококка были чувствительны к антибиотикам. На начало наблюдения *Staphylococcus aureus* высевался выше $10^4 \times \text{КОЕ/мл}$ в Iа группе у 14 (56 %), а через год лечения (терапия по стандартам) — у 12 (48 %) детей. У детей, получавших бронхо-ваксом (Iб группа), *Staphylococcus aureus* высевался выше $10^4 \times \text{КОЕ/мл}$ у 15 (60 %), через год после 2 курсов препарата — у 7 (28 %) детей, разница достоверна по сравнению с Iа группой ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$).

Таблица 3. Влияние бактериального лизата (бронхо-ваксом) на иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией
 Table 3. Immunologic indices in children with recurrent respiratory infections and laryngotracheitis treated with bacterial lysate (broncho-vaxom)

Показатели		Дети, получавшие бактериальный лизат (бронхо-ваксом), n = 25	
		до назначения препарата	после первого курса лечения
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -клетки	%	14,1 ± 1,1	22,2 ± 0,9*
	× 10 ⁹ /л	0,45 ± 0,09	0,55 ± 0,12
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	4,9 ± 0,9	9,1 ± 0,8*
	× 10 ⁹ /л	0,15 ± 0,04	0,3 ± 0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	11,6 ± 0,8	17,8 ± 1,1*
	× 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,06	0,48 ± 0,05
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	%	85,4 ± 3,2	65,9 ± 3,9*
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клетки	%	80,1 ± 2,8	57,8 ± 4,9*
Уровень в крови ИФН-α, пкг/мл		1,4 ± 0,2	5 ± 0,7*
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-α, пкг/мл		6,8 ± 1,4	7,3 ± 1,7
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α, пкг/мл		289 ± 72	538 ± 69*
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-γ, пкг/мл		23,6 ± 2,8	25,5 ± 2,7
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ, пкг/мл		721,8 ± 108	960 ± 98*
Спонтанная хемилюминесценция, mV/мин.		19,6 ± 1,8	26,2 ± 1,4*
Индукцированная хемилюминесценция, mV/мин.		298 ± 10,4	326 ± 10,8*
Индекс стимуляции		50,5 ± 9,4	55,3 ± 7,6
IgG (кровь), мг/мл		9,4 ± 1,3	12,5 ± 1,1*
IgM (кровь), мг/мл		1,05 ± 0,09	1,2 ± 0,12
IgA (кровь), мг/мл		0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,14*
IgE (кровь), МЕ/мл		152,5 ± 14,1	135,4 ± 13,6

* p < 0,05 при сравнении показателей до и после курса бронхо-ваксома.

В Ia группе (терапия по стандартам) через 3 года снижалась частота обострений тонзиллофарингита в год (через год частота у больного $5,2 \pm 0,85$, через 3 года $3,2 \pm 0,6$ ($p < 0,05$)), снижение частоты риносинусита не было достоверным, и потребность в антибиотиках у больного за 1-й год в днях $5,8 \pm 0,8$, за 3-й год $4,8 \pm 0,8$ (по критерию Манна — Уитни $p < 0,05$), динамика частоты ОРВИ не достоверна. Количество больных с обострениями отита через 3 года не изменялось (4 человека). У получавших БЛ (бронхо-ваксом) через год лечения частота тонзиллофарингита в год в среднем у больного $3,1 \pm 0,52$, за 3-й год $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), через год лечения частота риносинусита в среднем у больного $1,3 \pm 0,3$, за 3-й год $0,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$ при сравнении с Ia группой

через 3 года), за 1-й год лечения назначение антибиотика в среднем у больного $3,5 \pm 0,7$, за 3-й год $2,2 \pm 0,4$ дней ($p < 0,05$ и при сравнении с Ia группой через 3 года лечения). Частота ОРВИ также снижалась ($p < 0,05$). Количество больных с рецидивирующим течением острого среднего серозного отита через 3 года снизилось (4 человека на начало и 2 человека через 3 года). Через 3 года все показатели в группе, получавшей бактериальный лизат (бронхо-ваксом, 4 курса), были ниже по сравнению с Ia группой ($p < 0,05$), частота ОРВИ — ниже в 2,6 раза, частота тонзиллофарингита — 1,8 раза, риносинусита — в 2,2 раза, потребность в назначении антибиотиков — в 2,2 раза. В Ia группе через 3 года потребность в назначении антибиотиков снижалась в 1,6 раза, частота ОРВИ — в 1,2 раза,

Таблица 4. Частота обострений заболеваний
Table 4. Frequency of recurrent diseases

Показатели	Ia группа		Iб группа (получавшие бактериальный лизат)	
	за 1-й год	за 3-й год	за 1-й год	за 3-й год
Частота обострений тонзиллофарингита в год у одного больного	3,6±0,6	2,4±0,4*	2,5±0,3	1,3±0,2** ***
Частота обострений риносинусита в год у больного	2,2±0,4	2,0±0,3	1,3±0,3	0,9±0,2***
Потребность в назначении антибиотиков в год у одного больного (дни)	5,8±0,8	4,8±0,8	3,5±0,7	2,2±0,4***
Число ОРВИ в год у одного больного	5,6±0,6	4,5±0,5	3,2±0,4	1,7±0,3***
Число больных без эпизодов ОЛТ	3	10	5	15

* $p < 0,05$ при сравнении данных через год и через 3 года в контрольной группе.

** $p < 0,05$ при сравнении данных через год и через 3 года в группе, получавшей бактериальный лизат.

*** $p < 0,05$ при сравнении данных в контрольной группе и в группе, получавшей бактериальный лизат через 3 года.

тонзиллофарингита — в 1,5 раза, риносинусита — в 1,8 раза.

При назначении БЛ (бронхо-ваксом) наблюдается повышение показателей врожденного иммунитета: спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, ЕК- и ЕКТ-клеток, уровня ИФН- α в крови, синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ , уровня IgG и IgA в крови. Не отмечалось повышения сыровоточного IgE, аллергических реакций. Количество CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-клеток не повышалось, но повышается количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺). Отмечалось снижение экспрессии TLR4- и TLR2-рецепторов на CD14⁺-клетках, что может быть связано с уменьшением персистенции бактериальной флоры и числа ОРВИ. Активация врожденного иммунитета при хронических и рецидивирующих инфекциях, в частности TLR-рецепторов, является пусковым звеном в развитии защиты. После активации TLR-рецепторов происходит передача сигнала в ядро, активация синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы [17, 18, 19]. В семейство TLRs входит 5 подсемейств (TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9). От полиморфизма TLR2 зависит чувствительность к возбудителю при туберкулезном менингите [20]. Взаимодействие липополисахаридов с CD14-рецептором через TLR4 приводит к активации синтеза цитокинов [21].

Нами впервые изучена экспрессия TLR2- и TLR4-рецепторов на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺, TLR2⁺CD14⁺), рецепторов к ИФН- γ (CD14⁺CD119⁺)

при повторных эпизодах ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниях. У детей без ОЛТ с частотой ОРВИ 3–5 раз в год достоверно более низкий IgE, ниже экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках. Представленные результаты получены впервые. Известно, что сочетанная активация синтеза ИФН- γ и экспрессии TLR (TLR4) приводит к активации транскрипционных факторов STAT1, IRF-1 и генов цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-12), что запускает активацию иммунной системы [22]. По нашим данным, снижение ИФН- γ в сочетании с повышением экспрессии TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺-клетках у большинства пациентов указывает на дисрегуляцию иммунологических взаимодействий. Одновременно наблюдается снижение синтеза ИФН- α у 30–40% детей разного возраста, что снижает противовирусную защиту. У детей без ОЛТ и ЛОР-патологии, с частотой ОРВИ 3–5 раз в год изменения в иммунной системе менее выражены. Указанных результатов в доступной литературе не найдено.

Известно, что TLR-рецепторы распознают консервативные структуры патогенов и запускают механизмы защиты, активируя сигнальные пути, гены цитокинов. У больных с ОВИН выявлен дисбаланс TLR-опосредованной выработки ИФН- α . По данным М. В. Хоревой, количество TLR2⁺CD14⁺ клеток у детей 10–15 лет было 29,6±9,5%, у взрослых 20–40 лет — 39,7±11%; TLR4⁺CD14⁺ клеток у детей 10–15 лет было 7,5±2,4%, у взрослых 20–40 лет — 6,8±1,3% соответствен-

но. Экспрессия TLR2- и TLR4-рецепторов повышалась в острый период инфаркта миокарда при воспалении [23]. По нашим данным, количество TLR2⁺CD14⁺-клеток и TLR4⁺CD14⁺-клеток у детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями было выше, диагностирована персистенция бактериальной флоры, инфекционное воспаление. Снижение частоты ОРВИ, уменьшение персистенции бактериальной флоры уменьшает экспрессию TLR2 и TLR4, что совпадает с данными других исследователей [24].

При респираторных инфекциях часто наблюдаются вирусно-бактериальные ассоциации, особенности микробиома [25] и местного иммунитета [7, 26]. Наше исследование показывает, что повторные курсы препарата (бронхо-ваксом) за 3 года наблюдения способствуют снижению частоты обострений тонзиллофарингита, риносинусита, потребности в антибиотиках, что подтверждает возможность и целесообразность его назначения в комплексном лечении повторных эпизодов ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологии.

Назначение бактериальных лизатов может активировать врожденный иммунитет через TLR2/6- и TLR9-рецептор, сигнальные пути и синтез ИФН- γ , β , α и приводить к снижению частоты ОРВИ, эпизодов обструкции у детей и взрослых с ХОБЛ [27, 28], что согласуется с нашими результатами по назначению препарата (бронхо-ваксом) при повторных эпизодах ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологии.

Ранее нами было показано, что у части больных с повторными эпизодами ОЛТ и ОРВИ мо-

гут быть выявлены аллергические заболевания, что требует наблюдения и лечения у аллерголога-иммунолога [29]. Таким образом, среди детей с повторными эпизодами ОЛТ и ОРВИ можно выделить пациентов с аллергопатологией и с развитием ЛОР-заболеваний, что позволяет выбрать дифференцированный подход к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией экспрессия TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺, TLR2⁺CD14⁺), рецепторов к ИФН- γ (CD14⁺CD119⁺) достоверно выше, чем у детей без ОЛТ с частотой ОРВИ 3–5 раз в год, сопровождается снижением синтеза ИФН- γ и ИФН- α , что связано с развитием дисрегуляции иммунной системы.

2. Экспрессия TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺, TLR2⁺CD14⁺) и рецепторов к ИФН- γ (CD14⁺CD119⁺) снижается при включении бактериального лизата (бронхо-ваксом) в комплексное лечение детей с повторными эпизодами ОЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией.

3. Включение препарата (бронхо-ваксом) в комплексное лечение детей достоверно снижает частоту ОРВИ — в 2,6 раза, тонзиллофарингита — 1,8 раза, риносинусита — в 2,2 раза, потребность в назначении антибиотиков — в 2,2 раза. При лечении по стандартам через 3 года потребность в назначении антибиотиков снижалась в 1,6 раза, частота обострений ОРВИ — в 1,2 раза, тонзиллофарингита — в 1,5 раза, риносинусита — в 1,8 раза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Царькова СА. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. 10 вопросов специалисту. Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. Спецвыпуск. 2015; 2: 14–19. [Tsarkova SA. Acute stenosing laryngotracheitis in children. 10 questions to a specialist. Polyclinic. Infectious diseases of the respiratory system. Special issue. 2015; 2: 14–19. (In Russ.)]
2. Геппе НА, Колосова НГ. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. Фарматека. 2013; 15 (268): 40–43. [Geppe NA, Kolosova NG. Acute stenosing laryngotracheitis in children. Farmateka. 2013; 15 (268): 40–43. (In Russ.)]
3. Jedrychowski W, Perera FP, Jancowski J, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Skarupa A, Edwards S, Lisowska-Miszczuk I. Early wheezing phenotypes and cognitive development of 3-yr-old. Community-recruited birth cohort study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21: 550–556.
4. Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6 (1): 50–59. [Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI [et al.]. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023; 6 (1): 50–59. (In Russ.)]
5. Кладова ОВ, Малиновская ВВ, Сускова ВС и др. Клинико-патогенетическое значение иммунитета при рецидивирующем крупе у детей. Детские инфекции. 2004; 4: 16–21. [Kladova OV, Malinovskaya VV, Suskova VS [et al.]. Clinical and pathogenetic significance of immunity in relapsing rump in children. *Children Infect.* 2004; 4: 6–21. (In Russ.)]

6. Рязанцев СВ, Карнеева ОВ, Гаращенко ТИ, Гуров АВ, Свистушкин ВМ, Абдулкеримов ХТ, Поляков ДП, Сапова КИ. Острый ларингит. Клинические рекомендации национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. 2016; 19 с. [Ryazantsev SV, Karneeva OV, Garashchenko TI, Gurov AV, Svistushkin VM, Abdulkherimov HT, Polyakov DP, Sapova KI. Acute Laryngitis. Clinical guidelines by the national medical association of otorhinolaryngologist. 2016; 19 p. (In Russ.)]
7. Маркова ТП. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: ТОРУС ПРЕСС, 2014. — 196 с. [Markova TP. Often sick children. Immunologist's view. M.: TORUS PRESS, 2014. — 196 p. (In Russ.)]
8. Круп у детей (острый обструктивный ларингит). МКБ-10 J05.0: клинические рекомендации. Москва: Оригинал-макет, 2015. — 32 с. [Croup in children (acute obstructive laryngitis). МКБ-10 J05.0: clinical guidelines. Moscow: Original layout, 2015. — 32 c. (In Russ.)]
9. Клинические рекомендации — Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей — 2016 (2017–2021, 14.05.2019). — Утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines — Acute Respiratory Viral Infection (ARVI) in Children — 2016 (2017–2021, 14.05.2019). — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]
10. Пальчун ВТ, Магомедов ММ, Лучихин ЛА. Оториноларингология. Учебник. — 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 656 с. [Palchun VT, Magomedov MM, Luchikhin L.A. Otorhinolaryngology. Textbook. 2-edition, revised and additional. — M.: GEOTAR-Media, 2011. — 656 p. (In Russ.)]
11. Клинические рекомендации. Острый ларингит. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. Союз педиатров России. 2020. 36 с. [Clinical guidelines. Acute laryngitis. National Medical Association of Otolaryngologists. Union of Pediatricians of Russia. 2020. 36 p. (In Russ.)]
12. Клинические рекомендации — Бронхит — 2021–2022–2023, 34 с. (28.09.2021). — Утверждены Минздравом РФ [Clinical Guidelines — Bronchitis — 2021–2022–2023, 34 c. (28.09.2021). — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]
13. Thompson M, Cohen HD, Vodicka TA et al. Duration of symptoms of respiratory tract in children: systematic review BMJ 2013; 347. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7027>.
14. Клинические рекомендации — Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит) — 2021–2022–2023 (28.09.2021). — Утверждены Минздравом РФ, 30 с. [Clinical Guidelines — Acute Tonsillitis and Pharyngitis (Acute Tonsillopharyngitis) — 2021–2022–2023 (28.09.2021). — Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 30 s. (In Russ.)]
15. 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.
16. Porter CD, Parkar MG, Collins MK, Levinsky RJ, Kinnon C. 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: 151–157.
17. Ковальчук ЛВ, Ганковская ЛВ, Мешкова РЯ. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 640 с. [Kovalchuk LV, Gankovskaya LV, Meshkova RY. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology [M.: GEOTAR-Media, 2011. — 640 p. (In Russ.)]
18. Moore CE, Segal S. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and to susceptibility to severe disease caused by Staphylococcus aureus. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2004; 6: 1194–1197.
19. Sandor F, Buc M. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways in TLR signaling. Folia Biol. (Praga). 2005; 51 (6): 188–197.
20. Thuong TN, Hawn TR, Twaites GE. A polymorphism in TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis. Genes. Immun. 2008; 8 (5): 422–428.
21. Da Silva Correia J, Soldau K, Christen U, Tobias TS, Ulevitch RJ. Lypopolysaccharide is in close proximity to each of the protein in its membrane receptor complex: transfer from CD14 to TLR4 and MD2. J. Biol. Chem. 2001; 276: 1129–1135.
22. Qiao Yu, Giannopoulou EG, Chan CH, Park S, Gong S, Ghen J, Hu X, Elemento O, Ivashkiv LB. Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon- γ -induced chromatin remodeling and toll-like receptor signaling. Cell. Immunity. 2013; 39 (3): <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.009>.
23. Хорева МВ. Комплексный анализ TOLL-подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека. Дисс. доктора мед. наук. М., 2004. [Horeva MV. Comprehensive analysis of TOLL-similar receptors in various pathological states of humans. Diss. doctor med. sciences. M., 2004. (In Russ.)]

24. Ганковская ЛВ, Намазова-Баранова ЛС, Хорева МВ, Брагвадзе БГ, Огурцова АД, Алексеева АА, Ганковский ВА, Свитич ОА. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2017; 19 (4): 431–440. [Gankovskaya LV, Namazova-Baranova LS, Khoreva MV, Bragvadze BG, Ogurtsova AD, Alekseeva AA, Gankovsky VA, Svitich OA. Features of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 expression in children with bronchial asthma. Medical immunology. 2017; 19 (4): 431–440. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-431-440>.
25. Lee JT, Frank DN, Ramakrishnan V. Microbiome of the paranasal sinuses: update and literature. Am. J. of Rhinology & Allergy. 2016; 30: 3–16. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4255>.
26. Brandtzaeg P. Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components: differential localisation of free and bound SC in secretory epithelial cells. J. Immunol. 2017; 198 (5): 1768–1774.
27. Coviello S, Wimmenauer V, Polack FP, Irusta PM. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10 (10): 2896–902. <https://doi.org/10.4161/hv.29784>.
28. Luan H, Luan H, Zhang Q, Wang L, Wang C, Zhang M, Xu X. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B path way in RAW264.7 cells. J Interferon Cytokine Res. 2014; 34 (7): 526–536. <https://doi.org/10.1089/jir.2013.0077>.
29. Чувирова АГ, Ярцев МН. Роль атопической сенсibilизации при рецидивирующем ларинготрахеите у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 1 (52): 33–40. [Chuvirova AG, Yartsev MN. The role of atopic sensitization in recurrent laryngotracheitis in children. Allergology and Immunology in Pediatrics. 2018; 1 (52): 33–40. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2018-00005>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Чувирова А. Г. — проведение исследований, проверка критически важного содержания статьи.

Ярцев М. Н. — разработка дизайна публикации, проверка критически важного содержания статьи.

По следам V Всероссийского Съезда Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

FOLLOWING THE V ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Анализ уровня аутоантител при диабетическом кетоацидозе в педиатрической практике

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>**Ю. В. Быков^{1,2}, В. А. Батурин¹**¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, улица Мира, 310, Россия² ГБУЗ ГК «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», 355002, г. Ставрополь, улица Пономарева, 5, Россия**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA рецепторы.**Для цитирования:** Быков ЮВ, Батурин ВА. Анализ уровня аутоантител при диабетическом кетоацидозе в педиатрической практике. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 44–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>

Analysis the level of autoantibodies in diabetic ketoacidosis in pediatric practice

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>**Yu. V. Bykov^{1,2}, V. A. Baturin¹**¹ Stavropol State Medical University, 355017, Stavropol, Mira str., 310, Russia² Children's City Clinical Hospital named G. K. Filippovsky, 355002, Stavropol, Ponomareva str., 5, Russia**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors.**For citation:** Bykov YuV, Baturin VA. Analysis the level of autoantibodies in diabetic ketoacidosis in pediatric practice. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 44–46. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-44-46>

Сахарный диабет (СД) 1-го типа — одно из наиболее частых хронических аутоиммунных заболеваний в детском и подростковом возрасте [1]. Данная эндокринопатия характеризуется резким снижением или полным отсутствием выработки эндогенного инсулина из-за аутоиммунного разрушения β -клеток поджелудочной железы [2]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым и наиболее опасным осложнением СД 1-го типа [1]. ДКА имеет тяжелые последствия для детского организма, в первую очередь за счет поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Научные исследования продемонстрировали, что максимально ранний скрининг аутоантител (ААТ) к β -клеткам

поджелудочной железы у детей на преддиабетической стадии СД 1-го типа может существенно снизить риски проявления ДКА, что приведет к уменьшению частоты госпитализаций при данном осложнении [1].

Учитывая выраженность нарушений в ЦНС на фоне ДКА, большую актуальность принимает своевременная диагностика мозговой дисфункции при данном осложнении [4]. Показано, что глутаматергические рецепторы (NMDAR) участвуют в синаптической пластичности головного мозга, а также в процессах выживания и гибели нейронов [5]. ААТ к NMDAR являются одними из наиболее распространенных и клинически значимых аутоим-

мунных ААТ, обнаруженных в последние годы [6]. Некоторыми авторами показано, что повышенное содержание ААТ к NMDAR вызывает повреждение нейронов головного мозга путем усиления процессов эксайтотоксичности, в первую очередь, за счет гиперстимуляции рецепторов к глутамату [6]. С другой стороны, известно, что дофаминергическая дисфункция лежит в основе многообразной патологии головного мозга [7]. Дофаминовые рецепторы 1-го и 2-го классов (DAR1 и DAR2) считаются наиболее изученными. Доказано, что высокое содержание ААТ к DAR2 вызывает мозговую дисфункцию, так как именно данный класс рецепторов к дофамину тесно связан с контролем поведения [8].

В наших предыдущих работах было показано максимальное увеличение ААТ к NMDAR и DAR2 у детей с хроническим течением СД 1-го типа на фоне ДКА, по сравнению с детьми с ДКА на фоне впервые выявленной формы данного заболевания [9]. Обнаруженное нами высокое содержание ААТ к рецепторам дофамина и глутамата было выявлено у детей и подростков на фоне длительного течения заболевания и частых госпитализаций с проявлениями ДКА [9].

Цель исследования — провести анализ уровня ААТ к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от клинической степени тяжести ДКА.

Материалы и методы. В открытое слепое контролируемое исследование вошло 76 детей (40 мальчиков и 36 девочек, средний возраст $11,06 \pm 0,48$ года), из них 38 детей (I группа исследования) составили пациенты с СД 1-го типа и 38 условно здоровых детей (II контрольная группа). Пациенты из группы исследования были разделены на три подгруппы: ДКА 1-й степени ($n = 22$); ДКА 2-й степени ($n = 12$); ДКА 3-й степени ($n = 4$). Степень тяжести ДКА определяли в соответствии с выраженностью клинических проявлений, согласно отечественной классификации, адаптированной к западным критериям градации ДКА — «International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)» (2009 год). Произведено определение ААТ в сыворотке крови

к дофаминовым рецепторам второго типа (DAR2) и к глутаматергическим рецепторам первого типа (NMDAR1). Количественное определение ААТ в сыворотке крови (ЕД/мл) у исследуемых детей проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. При обработке статистических данных использовался критерий Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Результаты. Максимальные клинические нарушения уровня сознания и биохимических показателей выявлены у детей с ДКА 3-й степени. У всех пациентов с ДКА диагностировано повышение средних значений ААТ как к NMDAR1 — 3,82 [3,0–5,59] ЕД/мл, по сравнению с условно здоровыми детьми — 1,12 [0,65–1,64] ЕД/мл ($p = 0,000$), так и к ААТ к DAR2 — 7,24 [3,84–12,19] ЕД/мл, по сравнению с пациентами из группы контроля — 2,13 [1,45–3,15] ЕД/мл ($p = 0,000$). Обнаружено, что степень повышения ААТ к NMDAR1 и DAR2 зависела от клинической тяжести ДКА (максимальные концентрации выявлены при ДКА 3-й степени). Показана положительная корреляционная связь между высокими значениями ААТ и нарушениями уровня сознания.

Заключение. Выявленные нами высокие показатели ААТ к NMDAR у пациентов с СД 1-го типа на фоне ДКА могут свидетельствовать о повреждении нейронов головного мозга в результате процессов эксайтотоксичности, за счет гиперстимуляции глутаматергической системы, что было отмечено и другими авторами [6]. Повышенные значения ААТ к DAR2 могут быть следствием дофаминергической дисфункции, за счет возможной активации дофаминовых рецепторов, что может приводить к церебральной недостаточности [8]. Полученные результаты могут иметь практическое значение, а именно — максимально ранний скрининг на ААТ к рецепторам глутамата и дофамина у пациентов с СД 1-го типа даст возможность как можно раньше выявить и предотвратить поражения ЦНС у данного контингента пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chiarelli F, Rewers M, Phillip M. Screening of Islet Autoantibodies for Children in the General Population: a Position Statement endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm Res Paediatr*. 2022. <https://doi.org/10.1159/000525824>. Online ahead of print.

2. Pasi R, Ravi KS. Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11 (1): 27–31. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21.
3. Raghunathan V, Jevalikar G, Dhaliwal M, Singh D, Sethi SK, Kaur P, Singhi SC. Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med*. 2021; 25 (12): 1446–1451. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24038>.
4. Baszyńska-Wilk M, Wysocka-Mincewicz M, Wajda-Cuszlag M, Świercz A, Szalecki M. Letter to the Editor: Central Nervous System Complications in Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2019; 17 (1): 47–49. <https://doi.org/10.17458/per.vol17.2019.le.bwwmwc.nervouscomplicationsdiabetic>.
5. Gardoni F, Stanic J, Scheggia D, Benussi A, Borroni B, Di Luca M. NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. *Cells*. 2021; 10 (1): 77. <https://doi.org/10.3390/cells10010077>.
6. Arinuma Y. Antibodies and the brain: anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31 (3): 294–299. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000554>.
7. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019; 39 (1): 31–59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>.
8. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, Ben-Pazi H, Varadkar S, Aumann TD, Horne MK, Church AJ, Fath T, Brilot F. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain*. 2012; 135 (11): 3453–3468. <https://doi.org/10.1093/brain/aws256>.
9. Быков ЮВ, Батурин ВА, Углова ТА. Оценка уровней аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам у детей больных сахарным диабетом I типа в зависимости от тяжести течения заболевания. *Медицина*. 2020; 8 (2): 73–80. [Bykov YuV, Baturin VA, Uglova TA. Ocenka urovnej autoantitel k NMDA i dofaminovym receptoram u detej bol'nyh saharnym diabetom I tipa v zavisimosti ot tyazhesti techeniya zabolevaniya. *Medicina*. 2020; 8 (2): 73–80. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2020-8-2-73-80>.

Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у детей в Самаре

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-47-49>**К. С. Мазоха, М. В. Манжос, Н. Н. Жукова, Е. В. Макова, Т. В. Моисеева**

Медицинский университет «Реавиз», 443030, г. Самара, ул. Чкалова, д. 100, Россия

**Ключевые слова:** *Alternaria*, грибковая сенсибилизация, аллергический ринит, бронхиальная астма.**Для цитирования:** Мазоха КС, Манжос МВ, Жукова НН, Макова ЕВ, Моисеева ТВ. Сенсибилизация к грибам рода *Alternaria* у детей в Самаре. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 47–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-47-49>

Sensitization to *Alternaria* in children in Samara

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-47-49>**K. S. Mazokha, M. V. Manzhos, N. N. Zhukova, E. V. Makova, T. V. Moiseeva**

Medical university «Reaviz», 443030, Samara, Chkalova str., 100, Russia

Keywords: *Alternaria*, fungal sensitization, allergic rhinitis, asthma.**For citation:** Mazokha KS, Manzhos MV, Zhukova NN, Makova EV, Moiseeva TV. Sensitization to *Alternaria* in children in Samara. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 47–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-47-49>

Споры плесневых грибов могут вызывать формирование сенсибилизации и развитие аллергических заболеваний у человека. Основной путь сенсибилизации — аэрогенный. Описано более 300 таксонов плесневых грибов, которым присущи свойства аллергенов. Доминирующими при развитии сенсибилизации являются грибы рода *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium* [1]. Для Самарского региона характерно доминирование спор грибов рода *Alternaria* над *Cladosporium*. При этом предельно допустимые концентрации численности спор *Alternaria* (100 спор/м³) варьируются от 6 до 81 % за месяц с максимальными значениями в июле, августе, сентябре [2].

Споры плесневых грибов могут проникать в дыхательные пути и являются этиологическим фактором, инициирующим развитие респираторной аллергопатологии, в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринита [3]. Споры грибов значительно мельче пылевых зерен, их размер составляет около 2–30 мкм (размер пыли — 10–100 мкм), что обуславливает возможность их проникновения достаточно глубоко в дистальные отделы бронхов, поэтому грибковую сенсибилизацию чаще всего связывают с развитием бронхиальной астмы [1, 4].

Цель исследования — изучить частоту и клинико-аллергологические особенности сенси-

билизации к грибам рода *Alternaria* у детей в г. Самаре.

Материалы и методы

Проведено клинико-аллергологическое обследование 336 пациентов с симптомами ринита и астмы, в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $7,7 \pm 3,8$). Определение специфических IgE-АТ к респираторным аллергенам проведено методом иммуноблота («Респираторная панель» RIDA Allergyscreen, R-Biopharm, Германия). Уровень специфических IgE-антител определяли в международных единицах (IU/ml), а также в классах 0–6. Аллергический ринит и бронхиальная астма диагностированы согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Статистическая обработка данных проводилась с применением методов вариационной статистики. Значимость различия для частотных показателей анализировали с использованием критерия χ^2 . Рассчитывали отношение шансов (ОШ). Полученные данные обрабатывали с применением пакета прикладных программ AtteStat, версия 10.5.1, статистических формул программы Microsoft Excel, версия 5.0.

Результаты

В результате аллергологического обследования у 74,1 % (249/336) детей была диагностирована сенсибилизация к одному или нескольким респираторным аллергенам, клинически проявляющаяся как аллергический ринит и (или) астма.

Грибковая сенсibilизация была диагностирована в 43,4 % (108/249) случаев у детей. Сочетание грибковой и пыльцевой гиперчувствительности выявлено в 25,7 % (64/249) случаев, ко-сенсibilизацию к грибковым и эпидермальным/бытовым аллергенам диагностировали в 2,7 раза реже — у 9,6 % (24/249) детей ($\chi^2 = 25,7$, $p = 0,0001$). Сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* диагностирована у 42,2 % (105/249) детей с аллергическим ринитом (АР) и аллергической бронхиальной астмой (БА).

В структуре грибковой сенсibilизации доминирует сенсibilизация к грибам рода *Alternaria*, которая встречается у 97,2 % детей. Удельный вес детей с IgE-АТ к аллергенам грибов рода *Cladosporium* составил 36,1 % (39/108), рода *Aspergillus* — 20,4 % (22/108), рода *Penicillium* — 3,7 % (4/108). Моноаллергическая сенсibilизация к *Alternaria* диагностирована более чем у половины пациентов с грибковой сенсibilизацией: у 58,3 % (63/108) детей. В структуре сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* сочетанная гиперчувствительность к пыльце составила 56,2 % (59/105). Показано, что у детей средний и высокий уровень сенсibilизации к грибам рода *Alternaria* встречается в 52,3 % случаев (диагностируются IgE-АТ среднего/высокого класса).

Основной нозологической формой у пациентов с грибковой сенсibilизацией в регионе является аллергический ринит, наблюдающийся у 98,0 % детей, бронхиальная астма диагностирована у 25,9 % детей, коморбидная патология (сочетание АР и БА) выявлена у 24,0 % детей.

Нами проведена оценка частоты клинических форм АР/БА у пациентов с ко-сенсibilизацией *Alternaria* с пыльцевыми аллергенами и без пыльцевой гиперчувствительности. У детей с ко-сенсibilизацией к *Alternaria* и пылью растений аллергический ринит и без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце растений — диагностирован с одинаковой частотой — 98,3 % и 95,6 % соответственно ($\chi^2 = 0,7$, $p = 0,7206$). Бронхиальная астма отмечена у 35,6 % детей с ко-сенсibilизацией и у 17,4 % — без наличия сопутствующей сенсibilизации к пыльце растений ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,1174$). Частота коморбидной пато-

логии (АР + БА) у детей с ко-сенсibilизацией к *Alternaria* и пыльце выше в 2,6 раза по сравнению с клиническими вариантами без сопутствующей пыльцевой аллергии: 33,9 и 13,0 % соответственно ($p = 0,0489$).

В результате проведенного исследования оценен риск развития БА у детей с различными вариантами пыльцевой и грибковой сенсibilизации. Проведенные расчеты показали, что сочетанная сенсibilизация к грибам рода *Alternaria* и пыльце растений является фактором риска формирования БА в детском возрасте (ОШ = 2,625; 1,035–6,655). Риск развития БА при этом увеличивается на 44 % — RR 1,443 (1,049–1,986).

Обсуждение и выводы

Грибы рода *Alternaria* являются одними из наиболее важных плесневых грибов в Европе и Средиземноморье и являются фактором риска развития БА [5]. Сенсibilизация к грибковым аллергенам часто возникает у пациентов, имеющих повышенную чувствительность и к аллергенам других групп, в том числе пыльце растений, доля таких пациентов достигает 75–80 % [6]. В Московском регионе по результатам кожных проб частота сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации среди больных с подозрением на наличие аллергии составила 8,41 %. Среди больных с грибковой сенсibilизацией сочетанная гиперчувствительность к аллергенам пыльцы и *A. Alternata* диагностирована у 36,36 % [7]. По данным ряда авторов, гиперчувствительность к *Alternaria* служит фактором риска формирования бронхиальной астмы у детей и школьников [8]. Антигены грибов обладают адъювантными свойствами и могут усиливать воспаление, вызванное другими респираторными аллергенами (пылью трав) [9].

Таким образом, в результате проведенного исследования охарактеризован спектр грибковой сенсibilизации у пациентов с ринитом и астмой, оценен риск развития АР и БА при сочетанной пыльцевой и грибковой сенсibilизации. Полученные данные следует учитывать при диагностике аллергических заболеваний у детей, что позволит оптимизировать лечение и профилактику респираторных аллергических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. Allergology International. 2015; 64: 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2015.05.007>.

2. Vlasova N, Mazokha K, Kavelenova L, Manzhos M. On the results of the aeropalinospore monitoring of urban air: some features of inside and inter-seasonal variability of lower fungi spores level // E3S Web of Conferences 265. 02005 (2021) APEEM 2021 Doi: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202126502005>.
3. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, Elg P, Kari O, Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (3): 280–287. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63531-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63531-4).
4. Simon-Nobbe B. The spectrum of fungal allergy / B. Simon-Nobbe, U. Denk, V. Poll, R. Rid, M. Breitenbach. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 145 (1): 58–86. <https://doi.org/10.1159/000107578>
5. Maya-Manzano JM. Airborne *Alternaria* conidia in Mediterranean rural environments in SW of Iberian Peninsula and weather parameters that influence their seasonality in relation to climate change / J. M. Maya-Manzano, M. Munoz-Trivino, S. Fernández-Rodríguez, I. Silva-Palacios, A. Gonzalo-Garijo, R. Tormo-Molina. *Aerobiologia.* 2016. Vol. 32. P. 95–108. <https://doi.org/10.1007/s10453-016-9424-8>.
6. Heinzerling L, Frew A, Bindslev-Jensen C, Bonini S [et al.]. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe — a survey from the GALEN network. *Allergy.* 2005; 60 (10): 1287–1300. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00895.x>.
7. Ахапкина ИГ, Краханенкова СН, Добронравова ЕВ, Шушпанова ЕН. Изучение профиля гиперчувствительности к пылевым и грибным аллергенам в Московском регионе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 5: 41–43. [Akhapkina IG, Krakhanenkova SN, Dobronravova EV, Shushpanova EN. Izuchenie profilya giperchuvstvitel'nosti k pyl'cevyim i gribnym allergenam v Moskovskom regione. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 5: 41–43 (in Russ.)] PMID: 25338462.
8. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2000; 55 (5): 501–504. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x>.
9. Kim HK, Lund S, Baum R, Rosenthal P, Khorram N, Doherty TA. Innate type 2 response to *Alternaria* extract enhances ryegrass-induced lung inflammation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; 163 (2): 92–105. <https://doi.org/10.1159/000356341>.

Метаболизм популяций лимфоцитов у здоровых детей и пациентов с иммунозависимыми заболеваниями

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53>**С. В. Петричук, О. В. Курбатова, Д. Г. Купцова, Т. В. Радыгина, Е. В. Фрейдлин**

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, 119991, Ломоносовский пр., 2, стр. 1, Россия

Ключевые слова: иммунометаболизм, лимфоциты, проточная цитометрия, митохондриальные ферменты, дети, воспалительные заболевания кишечника, псориаз.**Для цитирования:** Петричук СВ, Курбатова ОВ, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Фрейдлин ЕВ. Метаболизм популяций лимфоцитов у здоровых детей и пациентов с иммунозависимыми заболеваниями. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 50–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53>

Metabolism of lymphocyte populations in healthy children and patients with immune-dependent diseases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53>**S. V. Petrichuk, O. V. Kurbatova, D. G. Kuptsova, T. V. Radygina, E. V. Freidlin**

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119296, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

Keywords: immuno metabolism, lymphocytes, flow cytometry, mitochondrial enzymes, children, inflammatory bowel diseases, psoriasis.**For citation:** Petrichuk SV, Kurbatova OV, Kuptsova DG, Radygina TV, Freidlin EV. Metabolism of lymphocyte populations in healthy children and patients with immune-dependent diseases. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 50–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-50-53>

Иммунометаболизм (ИМ) — новая область исследования процессов метаболизма в клетках врожденного и адаптивного иммунитета. Процессы метаболического перепрограммирования анаэробного гликолиза, окислительного фосфорилирования (ОХРНOS) и синтеза метаболитов при активации иммунных клеток имеют важное значение для регуляции гомеостаза, активации, пролиферации и дифференцировки клеток [1]. Метаболические изменения в ответ на различные стимулирующие сигналы имеют решающее значение при инфекции, воспалении, раке, аутоиммунных заболеваниях и метаболических нарушениях [1]. Известно, что каждый этап иммунного ответа характеризуется определенным метаболическим профилем Т- и В-лимфоцитов [2, 3]. В наивных Т-клетках преобладают процессы ОХРНOS, в пролиферирующих клетках преобладают процессы гликолиза и глутаминолиза. Дифференцировка Т-лимфоцитов связана с активацией разных метаболических путей. Для Th1-, Th2- и Th17-клеток — это гликолиз, а для регуляторных Т-клеток (Treg) — цикл окис-

ления жирных кислот и ОХРНOS [2, 4]. Для оценки метаболических процессов в клетках используют различные методы: проточную цитометрию, масс-спектрометрию, технологию Seahorse и др. [5]. Возникает необходимость разработки диагностических методов оценки метаболизма лимфоцитов в клинической практике для оценки состояния пациентов с иммунозависимыми (ИЗЗ) и метаболическими заболеваниями.

Цель работы — оценить активность митохондриальных дегидрогеназ в основных и малых популяциях лимфоцитов здоровых детей и у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями.

Материалы и методы. Обследовано 96 здоровых детей, 30 детей с атопическим дерматитом (АтД) тяжелого течения, 140 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), 210 детей с вульгарным псориазом в возрасте от 6 до 18 лет. Тяжесть заболевания у детей с ВЗК оценивали по индексам PCDAI и PUCAI, с псориазом — PASI. Дети с ВЗК и псориазом обследовали до и на фоне биологической терапии: для ВЗК — анти-TNF препараты (инфликсимаб, ада-

лимумаб), для псориаза — анти-TNF (этанерцепт, адалимумаб) и анти-IL12/23 (устекинумаб). Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 6 от 11.06.2019), для всех детей было получено письменное информированное согласие родителей.

В популяциях лимфоцитов определяли активность митохондриальных дегидрогеназ: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) иммуноцитохимическим (ИЦХ) методом с использованием проточной цитометрии. СДГ — основной фермент цикла Кребса и II этапа ОХРОС, прочно связанный с внутренней мембраной митохондрий. В цикле трикарбоновых кислот СДГ катализирует окисление янтарной кислоты дофумаровой и позволяет с высокой степенью достоверности судить о функциональной активности митохондрий. Сопряженность гликолиза и цикла Кребса определяли по активности ГФДГ — фермента, отражающего работу глицерофосфатного челночного механизма по транспорту электрон-эквивалентов из цитоплазмы в митохондрии, а также обмен фосфолипидов. ИЦХ метод объединяет иммуфенотипирование лимфоцитов и количественный цитохимический анализ и позволяет определить активность митохондриальных ферментов в выделенных популяциях лимфоцитов [6]. Реакция проводится на пермеабиллизированных клетках лимфоконцентрата. Для фиксации и пермеабиллизации клеток использовали набор Cytofix/Cytoperm (BD, США). Определение активности ферментов проводили согласно рекомендациям разработчиков с использованием наборов для определения СДГ и ГФДГ (НИЦ «Курчатовский институт»-ИРЕА, Россия). Активность ферментов оценивали по соотношению коэффициента бокового светорассеяния (SSC) после и до проведения реакции, умноженного на 100. Активность дегидрогеназ определяли в следующих популяциях лимфоцитов в регионе CD45⁺: Т-лимфоциты (CD3⁺), В-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺), НК-клетки (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), активированные Т-лимфоциты (CD3⁺HLA-DR⁺), Th17-клетки (Th17, CD3⁺CD4⁺CD161⁺), регуляторные Т-лимфоциты (Treg, CD3⁺CD4⁺CD127^{low}), активированные Т-хелперы (Thact — CD3⁺CD4⁺CD127^{high}),

Th2-лимфоциты (CD3⁺CD4⁺CD294⁺), В1-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD5⁺), В2-лимфоциты (CD3⁻CD19⁺CD5⁻). Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 с использованием моноклональных антител производства BeckmanCoulter (США). Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований получено, что активность ферментов зависела от популяции клеток и у пациентов с ИЗЗ отражала тяжесть состояния, фазу заболевания и эффективность проводимой терапии. У здоровых детей наибольшая активность СДГ выявлена в популяциях Т-лимфоцитов и составляла 193 [183; 201] у.е. (CD4 — 192 [181; 202]; CD8 — 198 [185–205]), наименьшая — в популяции В-лимфоцитов (149 [138; 160]), в популяции НК-клеток — 182 [174; 198] у.е. Анализ активности СДГ в малых популяциях выявил наибольшую активность в популяции Treg — 203 [189; 213] у.е., наименьшую в популяции В2-лимфоцитов — 145 [134; 156] у.е. Получено, что активность фермента ГФДГ, по которому косвенно можно судить об интенсивности гликолиза в клетках, ниже активности СДГ во всех основных популяциях лимфоцитов, соотношение ферментов ГФДГ/СДГ для Т-лимфоцитов составило 0,78 [0,77; 0,87], для В-лимфоцитов — 0,92 [0,91; 0,95], для НК-клеток — 0,86 [0,85; 0,96]. Наибольший уровень активности ГФДГ выявлен в популяции НК-клеток (175 [148; 183]), который значимо выше, чем в В-лимфоцитах (152 [137; 156]; $p = 0,002$). Таким образом, полученные нами результаты у здоровых детей подтверждают известные данные [7, 8] о более высоком уровне ОХРОС в Т-клетках по сравнению с В-лимфоцитами ($p = 0,000$) и НК-клетками ($p = 0,000$), при этом в В-клетках активность СДГ достоверно ниже, чем в НК-клетках ($p = 0,000$). Соотношение ГФДГ/СДГ показывает, что доля гликолиза в НК-клетках и В-лимфоцитах выше, чем в популяции Т-лимфоцитов.

При оценке активности дегидрогеназ в популяциях лимфоцитов у детей с АтД получены существенные отличия состояний «обострение-ремиссия». При обострении заболевания активность СДГ значимо выше, чем в ремиссии,

причем степень повышения зависела от популяции лимфоцитов. Активность СДГ в популяции Т-лимфоцитов в обострении составляла 211 [208; 219], в ремиссии заболевания — 182 [171; 185] ($p=0,000$); в обострении в В-лимфоцитах: 165 [157; 175] против 142 [137; 146] в ремиссии заболевания ($p=0,000$), в обострении в НК-клетках: 203 [190; 210] против 172 [157; 182] в ремиссии заболевания ($p=0,000$). Сравнение показателей активности СДГ у детей с АтД и здоровых показало, что у детей с АтД в стадии обострения показатели достоверно выше по всех популяциях, за исключением Treg. В ремиссии заболевания активность СДГ в субпопуляциях Т-лимфоцитов и в НК-клетках значимо ниже, а в популяции В-лимфоцитов не отличалась от показателей здоровых детей.

Длительный воспалительный процесс у детей с ВЗК приводит к значимому снижению СДГ в Т-лимфоцитах, цитотоксических Т-лимфоцитах, в В- и НК-клетках как в обострении, так и в ремиссии заболевания относительно нормы. Степень снижения СДГ увеличивалась с длительностью заболевания. Активность ГФДГ в основных популяциях лимфоцитов у детей с ВЗК не отличалась от нормативных значений. Получено также, что группа пациентов со стойким положительным ответом на биологическую терапию характеризовалась исходно более высокой активностью СДГ в популяции Treg по сравнению с пациентами, имеющими нестабильный эффект анти-TNF терапии (211 [195; 220] против 198 [186; 210], $p=0,002$). Проведенный ROC-анализ для активности СДГ в популяции Treg показал отличное качество прогностической разделительной модели (AUC 0,820) при пороговом значении СДГ 207 у.е. (чувствительность 67 %, специфичность 88 %).

У детей с вульгарным псориазом выявлено достоверное снижение активности СДГ ($p=0,002$) и ГФДГ ($p=0,007$) в общей популя-

ции лимфоцитов относительно уровня здоровых детей. Снижение СДГ наблюдалось во всех популяциях, за исключением активированных Т-хелперов и В2-лимфоцитов, а снижение активности ГФДГ — в В-лимфоцитах и в НК-клетках. Проведенные исследования показали, что уровень активности ферментов отражает эффективность проводимого лечения. Так, у детей с псориазом на биологической терапии при достижении PASI 75 (хороший эффект) относительно детей с недостаточным эффектом выявлены более высокие уровни активности СДГ в Treg (197 [186; 217] против 188 [178; 201], $p=0,037$) и ГФДГ в Treg (178 [176; 187] против 173 [150; 177], $p=0,031$), а также активности ГФДГ в Т-лимфоцитах (170 [162; 176] против 159 [142; 169], $p=0,001$).

Таким образом, популяции лимфоцитов характеризуются разной активностью митохондриальных дегидрогеназ как у здоровых детей, так и у пациентов с ИЗЗ. Наибольшая активность СДГ выявлена в популяциях Т-лимфоцитов и Treg, наименьшая — в В-лимфоцитах. В популяции НК-клеток получен наибольший уровень активности ГФДГ. Метаболический профиль лимфоцитов отражает тяжесть состояния и эффективность проводимой терапии. Выявлено, что метаболизм Treg является информативным параметром для оценки и прогноза эффективности биологической терапии у детей с ВЗК и псориазом.

Заключение. Применение проточной цитометрии позволило оценить активность митохондриальных дегидрогеназ СДГ и ГФДГ в популяциях лимфоцитов. Интенсивность метаболизма лимфоцитов отражает активность воспалительного процесса и эффективность проводимой терапии у детей с иммунозависимыми заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chou WC, Rampanelli E, Li X, Ting JP. Impact of intracellular innate immune receptors on immunometabolism. *Cell Mol Immunol.* 2022; 19 (3): 337–351. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00780-y>.
2. Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36: 461–488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053019>.
3. Fu Y, Wang L, Yu B, Xu D, Chu Y. Immunometabolism shapes B cell fate and functions. *Immunology.* 2022; 166 (4): 444–457. <https://doi.org/10.1111/imm.13499>.
4. Будихина АС, Пашенков МВ. Роль гликолиза в иммунном ответе. *Иммунология.* 2021; 42 (1): 5–20. [Budikhina AS, Pashenkov MV. The role of glycolysis in immune response. *Immunologiya.* 2021; 42 (1): 5–20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-5-20>.

5. Purohit V, Wagner A, Yosef N, Kuchroo VK. Systems-based approaches to study immunometabolism. *Cell Mol Immunol*. 2022; 19 (3): 409–420. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00783-9>.
6. Петричук СВ, Измайлова ТД, Радыгина ТВ. Способ измерения митохондриальной активности лимфоцитов // Патент на изобретение RU 2302635 C1, 10.07.2007. Заявка № 2005141145/15 от 28.12.2005. [Petrichuk SV, Izmailova TD, Radygina TV. Method for measuring the mitochondrial activity of lymphocytes // Patent for invention RU 2302635 C1, 10.07.2007. Application No. 2005141145/15 dated 12/28/2005. (In Russ.)].
7. Vivas-García Y, Efeyan A. The metabolic plasticity of B cells. *Front Mol Biosci*. 2022; 9: 991188. Published 2022 Sep 23. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.991188>.
8. Li F, Liu H, Zhang D, Ma Y, Zhu B. Metabolic plasticity and regulation of T cell exhaustion. *Immunology*. 2022; 167 (4): 482–494. <https://doi.org/10.1111/imm.13575>.

Определение ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования в лимфоцитах у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-54-56>**Т. В. Радыгина¹, С. В. Петричук¹, О. В. Курбатова¹, Д. Г. Купцова¹, А. С. Потапов^{1,2}**¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, 119296, Ломоносовский пр., 2, стр. 1, Россия² Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия**Ключевые слова:** окислительное фосфорилирование, гликолиз, лимфоциты, иммунозависимые заболевания.**Для цитирования:** Радыгина ТВ, Петричук СВ, Курбатова ОВ, Купцова ДГ, Потапов АС. Определение ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования в лимфоцитах у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 54–56. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-54-56>

Determination of enzymes of glycolysis and oxidative phosphorylation in lymphocytes in patients with immuno-dependent diseases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-54-56>**T. V. Radygina¹, S. V. Petrichuk¹, O. V. Kurbatova¹, D. G. Kuptsova¹, A. S. Potapov^{1,2}**¹ National Medical Research Center for Children's Health, 2, str. 1, Lomonosovskiy Pr-t, Moscow, 119296, Russia² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia**Keywords:** oxidative phosphorylation, glycolysis, lymphocytes, immune-dependent diseases.**For citation:** Radygina TV, Petrichuk SV, Kurbatova OV, Kuptsova DG, Potapov AS. Determination of enzymes of glycolysis and oxidative phosphorylation in lymphocytes in patients with immuno-dependent diseases. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 54–56. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-54-56>

Актуальность

Одним из современных направлений иммунологических исследований является изучение метаболического профиля иммунокомпетентных клеток в зависимости от этапа их дифференцировки и пролиферативной активности. Гликолиз и окислительное фосфорилирование (ОХРНОС) — основные метаболические процессы, обеспечивающие образование АТФ в клетках. Гликолиз генерирует АТФ, но также обеспечивает промежуточные метаболиты, необходимые для построения структур клеток. При антигенной стимуляции иммунных наивных клеток и переходе их в эффекторные клетки с активацией пролиферативного процесса происходит переключение метаболизма покоящихся лимфоцитов с ОХРНОС на аэробный гликолиз [1]. В процессе дифференцировки формируются специализированные популяции Т-лимфоцитов с уникальным метаболическим фенотипом. Для всех субпопуляций активированных CD4⁺-клеток характерно усиление гликолиза.

Кроме того, баланс между синтезом жирных кислот и окислением жирных кислот важен для дифференцировки Th17-лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). При ревматоидном артрите было показано, что ингибирование гликолиза в Т-лимфоцитах с помощью 2-дезоксиглюкозы приводило к снижению воспалительного процесса [2]. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) выявлена повышенная экспрессия HIF-2α, которая активирует процессы гликолиза в клетках слизистой оболочки кишечника и приводит к повреждению тканей [3].

Цель — оценить процессы гликолиза и ОХРНОС в лимфоцитах пациентов с иммунозависимыми заболеваниями в сравнении с условно-здоровыми детьми.

Материалы и методы

Исследование выполнено у 32 условно-здоровых детей и у 25 пациентов с иммунозависимыми заболеваниями (ИЗЗ) (ВЗК — 15, вульгарный псориаз — 10) в обострении заболевания.

Возраст обследованных детей — от 8 до 18 лет. Исследования выполнены мультиплексным методом на проточном флуориметре Bio-Plex™-200 Protein Assay System (Bio-Rad, США) в лизатах мононуклеарных клеток с использованием коммерческого набора Human Oxidative Phosphorylation (OXPHOS) Magnetic Bead Panel (Merck, Германия). Популяции Т- и В-лимфоцитов получали после сортировки общей популяции лимфоцитов на микрофлюидном клеточном сортере SH800 (Sony Biotechnology, Япония). Лизаты мононуклеаров получали по стандартной методике с использованием ингибиторов протеаз и фосфатаз. Детекцию белковых комплексов ОХРНOS, NNT и ферментов гликолиза в лизатах клеток определяли по интенсивности флуоресценции с нормированием на количество белка в пробе (IF). Количественное определение содержания белка проводили с использованием бицинхониновой кислоты (BCA protein reaction kit; Sigma, США) по методу Пола Смита. Определяли количество апофермента в комплексах ОХРНOS: НАДФ-убихинон оксидоредуктазы (комплекс I), сукцинат убихинон оксидоредуктазы (комплекс II), убихинон цитохром С оксидоредуктазы (комплекс III), цитохром С оксидазы (Комплекс IV), АТФ синтазы (комплекс V) и интегрального белка внутренней мембраны митохондрий — никотинамид нуклеотид трансгидрогеназы (NNT). Гликолиз оценивали по количеству 7 белков: ENO1 (енолаза 1), G6PI (глюкозо-6-фосфат изомеразы), HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор 1- α), LDHA (α -цепь L-лактат дегидрогеназы), LDHB (β -цепь L-лактат дегидрогеназы), PKM2 (M2-изоформа пируваткиназы), ТКТ (транскетолаза). Для всех пациентов было получено информированное добровольное согласие родителей и детей старше 14 лет в соответствии с Хельсинкской декларацией. Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана (нижние и верхние квартили) — Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При сравнении интенсивности флуоресценции белков последовательных этапов ОХРНOS наиболее высокие значения были получены для I комплекса — 1,11 [0,9–1,31]. Этот показатель был принят за 100 % для дальнейшей сравнительной оценки остальных ферментных комплексов дыхательной цепи. IF II комплекса составлял 0,79 [0,57–1,04] у. е. (66 % от IF комплекса I; $p = 0,0002$), IF III комплекса — 0,71 [0,37–1,09] у. е. (63 % от IF комплекса I; $p = 0,037$), IV комплекса — 0,54 [0,26–1,33] у. е. (52 % от IF комплекса I; $p = 0,404$). Получено также, что для АТФ синтазы (комплекс V) уровень IF был самый низкий — 0,23 [0,14–0,30] у. е. (22 % от IF комплекса I; $p = 4 \cdot 10^{-6}$). Выявлены прямые корреляционные зависимости между IF комплексов I и II ($R = 0,68$; $p = 0,005$), а также между IF цитохром С оксидазы и белком NNT ($R = 0,87$; $p = 1 \cdot 10^{-7}$). При оценке белков гликолиза наибольшая интенсивность IF в группе условно-здоровых детей выявлена для ТКТ, G6PI, LDHB. Сравнение пациентов с ИЗЗ относительно здоровых детей показало значимое снижение белков ОХРНOS: I комплекса на 28 % ($p = 0,002$), II комплекса на 56 % ($p = 5 \cdot 10^{-5}$), III комплекса на 49 % ($p = 0,009$). При этом у детей с ИЗЗ выявлено достоверное увеличение IF белков гликолиза: G6PI на 18 % ($p = 0,024$), HIF-1 α на 51 % ($p = 0,012$), ТКТ на 29 % ($p = 3 \cdot 10^{-5}$). Для PKM2 выявлено снижение IF на 69 % ($p = 0,004$).

Таким образом, в стадии обострения у пациентов с ИЗЗ выявлено снижение белков I–III комплексов ОХРНOS при увеличении белков G6PI (начальный этап гликолиза), транскетолазы (активация пентозофосфатного цикла), снижение PKM2 (конечный этап гликолиза). Необходимо отметить существенное увеличение гипоксия-индуцируемого фактора 1- α у пациентов с ИЗЗ.

В связи с тем, что Т- и В-лимфоциты имеют разный метаболический профиль, на следующем этапе работы сравнили процессы ОХРНOS и гликолиза у пациентов с ИЗЗ в состоянии обострения и в группе условно-здоровых детей. В группе сравнения получено, что процессы ОХРНOS превалируют в Т-лимфоцитах по сравнению с В-лимфоцитами: в I комплексе на 8 % ($p = 0,01$), IV комплексе на 74 % ($p = 0,02$), V комплексе на 11 % ($p = 0,01$) и для белка NNT на 83 % ($p = 0,001$). В среднем увеличение показателя IF составляло 2,97 раз. При оценке гликолиза условно-здоровых детей оказалось, что по-

казатель IF в Т-лимфоцитах достоверно выше для всех ферментов по сравнению с В-лимфоцитами за исключением белков ENO1 и HIF1 α . Наибольшее соотношение IFT/IFB наблюдалось для G6PI (в 32 раза) и для ТКТ (в 9,4 раза). Прева-лирование гликолиза в В-лимфоцитах относи-тельно Т-лимфоцитов наблюдалось только для белка HIF-1 α в 2,4 раза ($p=0,038$). Соотношение ферментов ОХРНOS у пациентов с ИЗЗ между Т- и В-лимфоцитами соответствовало таковым у условно-здоровых пациентов за исключением увеличения белков III комплекса ($p=0,03$). Что касается процессов гликолиза, у пациентов с ИЗЗ было существенно увеличено количество белка ENO1 в 4,1 раза ($p=0,03$) и белка HIF1 в 4,3 раза ($p=0,03$). Сравнение метаболических процессов пациентов с ИЗЗ и здоровых детей в Т-лимфоцитах показало существенное увеличение всех белков гликолиза за исключением ENO1 и HIF1 (в сред-нем в 3,2 раза) при увеличении IV комплекса ОХ-РНOS (цитохром С оксидазы, $p=0,004$). Сравне-

ние метаболических процессов пациентов с ИЗЗ и здоровых детей в В-лимфоцитах также показало существенное увеличение всех белков гликолиза в среднем в 6,4 раза и увеличение всех комплексов ОХРНOS (в среднем в 6,7 раза).

Заключение

Таким образом, комплексная оценка процессов окислительного фосфорилирования и гликолиза у пациентов с иммунозависимыми заболеваниями в состоянии обострения показала существен-ное увеличение процессов гликолиза как в Т-, так и в В-лимфоцитах. Кроме того, в В-лимфоцитах были существенно повышены процессы ОХ-РНOS. Выявленные нами закономерности согла-суются с изменением метаболических процессов, описанных при активации Т- и В-клеток [1, 4]. Из-учение метаболических процессов в лимфоцитах при различных иммунозависимых заболеваниях открывает возможности обоснования и внедрения таргетной терапии для контроля патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Geltink RIK, Kyle RL, Pearce EL. Unraveling the Complex Interplay Between T Cell Metabolism and Function. *Annu Rev Immunol.* 2018; 36: 461–488. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053019>.
2. Abboud, G, Choi SC, Kanda N, Zeumer-Spataro L, Roopenian DC, & Morel L. Inhibition of Glycolysis Reduces Disease Se-verity in an Autoimmune Model of Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in immunology*, 2018; 9: 1973. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01973>.
3. Xu X, Gnanaprakasam JNR, Sherman J and Wang R. A Metabolism Toolbox for CAR T Therapy. *Front. Oncol.* 2019; 9: 322. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00322>.
4. Fu Y, Wang L, Yu B, Xu D, Chu Y. Immunometabolism shapes B cell fate and functions. *Immunology.* 2022; 166 (4): 444–457. <https://doi.org/10.1111/imm.13499>.

Анализ профилей антител IgE к пищевым и пыльцевым растительным аллергенам у детей с аллергией на березу и оральным аллергическим синдромом

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>**М. А. Сновская¹, Е. Л. Семикина¹, С. Г. Макарова^{1,2}, О. А. Ерешко¹, Д. С. Ясаков¹, А. А. Галимова¹**¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 119991, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Россия² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, 119991, ул. Колмогорова, д. 1, Россия**Ключевые слова:** аллергены пыльцы березы, оральный аллергический синдром, IgE-ответ.**Для цитирования:** Сновская МА, Семикина ЕЛ, Макарова СГ, Ерешко ОА, Ясаков ДС, Галимова АА. Анализ профилей антител IgE к пищевым и пыльцевым растительным аллергенам у детей с аллергией на березу и оральным аллергическим синдромом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>

Analysis of IgE antibody profiles to food and pollen plant allergens in children with birch allergy and oral allergic syndrome

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>**M. A. Snovskaya¹, E. L. Semikina¹, S. G. Makarova^{1,2}, O. A. Ereshko¹, D. S. Yasakov¹, A. A. Galimova¹**¹ Federal state autonomous institution of the Russian Federation Ministry of Health «National Medical Research Center for Children's Health», Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, 119991, Russia² Moscow State University named after M. V. Lomonosov, Moscow, st. Kolmogorova, 1, 119991, Russia**Keywords:** birch pollen allergens, oral allergic syndrome, IgE response.**For citation:** Snovskaya MA, Semikina EL, Makarova SG, Ereshko OA, Yasakov DS, Galimova AA. Analysis of IgE antibody profiles to food and pollen plant allergens in children with birch allergy and oral allergic syndrome. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-57-59>

Пищевая аллергия, в частности оральный аллергический синдром, широко распространена среди пациентов с аллергией на пыльцу березы [1, 2, 3]. Клинические симптомы сенсибилизации к березе могут проявиться в любом возрасте, однако наиболее часто дебют заболевания происходит в детстве [1, 4, 5]. Для выбора патогенетической терапии необходимо точно установить триггерные факторы заболевания и минимизировать их воздействие [2, 4, 6].

Цель исследования — сравнение профилей IgE-ответа на пыльцевые и пищевые аллергены растительного происхождения у детей с аллергией на пыльцу березы в сочетании с оральным аллергическим синдромом.

Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента (возраст 4–14 лет), имеющих аллергию на пыльцу березы в сочетании с оральным аллергическим синдромом (ОАС). Методом иммунофлуоресцен-

ции (автоматический анализатор ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific) в образцах сыворотки крови пациентов были определены концентрации IgE-антител к смеси аллергенов злаковых и смеси аллергенов сорных трав, экстрактам аллергенов пищевых продуктов (яблоко, груша, персик, вишня, банан, томаты, морковь, картофель), к аллергокомпонентам пыльцы березы (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 6). Диагностически значимым уровнем IgE у пациентов (позитивным ответом) считалась концентрация антител, превышающая или равная 0,35 кЕ/л.

Анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS (США) и программы Microsoft Office Excel (США). Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием U-критерия Манна — Уитни, корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался $p=0,05$.

Результаты

Оценивая сенсibilизацию пациентов к главному и минорным аллергенам пыльцы березы, было выявлено, что IgE-антитела к Bet v 1, Bet v 6, Bet v 2 и Bet v 4 имели 102 (100%), 56 (54,9%), 14 (13,7%) и 2 (1,9%) пациента с ОАС соответственно.

IgE-антитела к пыльцевым аллергенам трав обнаружены у 77 (75,5%) обследованных пациентов, при этом сочетанная сенсibilизация к злаковым и сорным травам выявлена у 55 (53,9%) детей. Число случаев сенсibilизации пациентов только к сорным травам было статистически значимо больше, чем число случаев сенсibilизации пациентов только к злаковым травам: у 17 и 5 детей (16,7% и 4,9%) соответственно ($p=0,021$). IgE-антитела хотя бы к одному из экстрактов аллергенов фруктов имели 99 пациентов (97,1%), а IgE к экстрактам аллергенов овощей — 73 пациента (71,6%). Диагностически значимые уровни IgE-антител к экстрактам аллергенов персика, груши, яблока, вишни выявлены у 99 (97,1%), 94 (92,2%), 90 (88,2%), 83 (81,4%) пациентов соответственно, а сочетанный позитивный IgE-ответ на все фрукты — у 82 (80,4%) детей с ОАС. Отсутствие IgE-антител к экстракту аллергенов персика сочеталось у пациентов с отсутствием сенсibilизации также на яблоко, грушу, вишню.

Среди пациентов с ОАС обнаружено большое число детей, сенсibilизированных к аллергенам моркови — 70 (68,6%), банана — 63 (61,8%), картофеля — 48 (47,1%), томатов — 42 (41,2%) детей.

Антитела ко всем рассматриваемым экстрактам пищевых аллергенов обнаружены у 39 (38,2%) пациентов с аллергией на березу в сочетании с ОАС, при этом у 37 из них также выявлена сочетанная сенсibilизация к экстрактам аллергенов злаковых и сорных трав.

Статистически значимая сильная корреляция была определена между концентрациями IgE-антител к экстрактам аллергенов фруктов и IgE к экстракту аллергенов березы и Bet v 1 (коэффициенты корреляции Спирмена, $r=0,726 \div 0,807$, для всех сравниваемых пар $p=0,000$), корреляция умеренной силы между IgE-ответом на аллергены овощей, банана и IgE-ответом на экстракт аллергенов и главный аллерген березы ($r=0,602 \div 0,671$, для всех сравниваемых пар $p=0,000$), умеренной силы между IgE-ответом на экстракт аллергенов березы, а также Bet v 1, и IgE-ответом на сорные

травы ($r=0,432$, $p=0,002$ и $r=0,357$, $p=0,007$ соответственно) и злаковые травы ($r=0,458$ и $r=0,456$ соответственно, $p=0,000$).

Отсутствовала корреляция между позитивными IgE-ответами на минорные алергокомпоненты Bet v 2 и Bet v 4 и аллергены фруктов, овощей, трав. Однако выявлена статистически значимая умеренная корреляция между IgE-ответом на Bet v 6 и аллергены фруктов ($r=0,455 \div 0,566$, $p=0,000$), овощей ($r=0,516 \div 0,564$, $p=0,001$), злаковые травы ($r=0,515$) и сильная корреляция между IgE-ответом на Bet v 6 и банан ($r=0,729$, $p=0,001$).

Также обнаружена статистически значимая корреляция умеренной силы между концентрацией IgE-антител к смеси аллергенов злаковых трав и IgE к фруктам ($r=0,460 \div 0,537$), банану ($r=0,683$), картофелю ($r=0,590$), томатам ($r=0,626$), моркови ($r=0,428$), сорным травам ($r=0,613$); и между IgE-ответом на сорные травы и фрукты ($r=0,478 \div 0,529$), банан ($r=0,627$), картофель ($r=0,680$), морковь ($r=0,503$), и сильная корреляция с IgE-ответом на томаты ($r=0,775$). Для всех указанных пар уровень значимости — $p=0,000$.

Заключение

Пациенты с аллергией на пыльцу березы в сочетании с ОАС имеют позитивный IgE-ответ на широкий спектр растительных аллергенов. Наблюдается высокая частота сочетанной сенсibilизации к пыльцевым аллергенам сорных и злаковых трав, а также к пищевым аллергенам растительного происхождения. У пациентов, имеющих позитивный ответ на все исследованные в данной работе пищевые аллергены, в 94,9% случаев обнаруживается сенсibilизация к сорным и злаковым травам одновременно. Отсутствие сенсibilизации к персику у пациентов с ОАС сочетается с отсутствием сенсibilизации к яблоку, груше, вишне. Выявление IgE-антител к экстракту аллергенов персика является предиктором сенсibilизации к широкому спектру аллергенов фруктов. При этом сенсibilизация к фруктам, овощам, банану ассоциирована не только с реактивностью на главный аллерген березы Bet v 1, а также на минорный аллерген Bet v 6, но и с равной степенью на пыльцевые аллергены трав. Таким образом, пациенты с ОАС нуждаются в расширенном обследовании с растительными аллергенами для оптимального выбора элиминационной диеты и препарата для аллерген-специфической иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федотова ММ, Федорова ОС, Огородова ЛМ, Евдокимова ТА. Оральный аллергический синдром у детей с пыльцевой сенсибилизацией в Томской области. Российский аллергологический журнал. 2016; 13 (6): 58–62. [Fedotova MM, Fedorova OS, Ogorodova LM, Evdokimova TA. Oral allergy syndrome in children with pollen sensitization in Tomsk region. Russian Journal of Allergy. 2016; 13 (6): 58–62. (In Russ.)].
2. Тимошенко ДО, Павлова КС, Курбачева ОМ, Ильина НИ. Место молекулярной алергодиагностики при проведении аллерген-специфической иммунотерапии. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (3): 336–345. [Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM, Ilyina NI. Molecular allergology place in allergen-specific immunotherapy. Russian Journal of Allergy. 2022; 19 (3): 336–345. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36691/RJA1572>
3. García BE, Lizaso MT. Cross-reactivity syndromes in food allergy. J Invest Allergol Clin Immunol. 2011; 21 (3): 162–170.
4. Antó JM, Pinart M, Akdis M et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. J Allergy Clin Immunol. 2012; 129 (4): 943–954. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.047>.
5. Bartra J, Sastre J, del Cuvillo A et al. From Pollinosis to Digestive Allergy. J. Invest Allergol Clin Immunol. 2009; 19 (1): 3–10.
6. Емельяшенков ЕЕ, Макарова СГ, Фисенко АП, Мурашкин НН, Галимова АА, Ерешко ОА. Проблемы длительного соблюдения элиминационных диет при пищевой аллергии у детей. Российский аллергологический журнал. 2022; 19 (2): 222–233. [Emel'yashenkov EE, Makarova SG, Fisenko AP, Murashkin NN, Galimova AA, Ereshko OA. Problemy dlitel'nogo soblyudeniya eliminacionnyh diet pri pishchevoj allergii u detej. Rossijskij allergologicheskij zhurnal. 2022; 19 (2): 222–233. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36691/RJA1515>.

Фенотипические особенности пациента с бронхиальной астмой в клинической практике врача педиатра

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-60-62>**Р. Н. Хохха, Н. С. Парамонова***Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, 230009, ул. Горького, 80, Беларусь***Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, фенотип.**Для цитирования:** Хохха РН, Парамонова НС. Фенотипические особенности пациента с бронхиальной астмой в клинической практике врача педиатра. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 60–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-60-62>

Phenotypic features of a patient with bronchial asthma in the clinical practice of a pediatrician

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-60-62>**R. N. Khokha, N. S. Paramonova***Grodno State Medical University, Grodno, 230009, Gorky Street, 80, Republic of Belarus***Keywords:** children, bronchial asthma, phenotype.**For citation:** Khokha RN, Paramonova NS. Phenotypic features of a patient with bronchial asthma in the clinical practice of a pediatrician. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 60–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-60-62>

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных неинфекционных заболеваний респираторной системы. По результатам эпидемиологических исследований, проведенных по программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), распространенность симптомов астмы у детей 6–7 лет составила 11,8% и 13,8% у детей 13–14 лет [1], в России — от 5 до 11% среди детей 7–8 лет и от 5 до 13% среди детей 13–14 лет [2], в РБ (Гродненская область) — 9,3% у детей 6–7 лет и 9,1% у детей 13–14 лет [3]. БА — чрезвычайно гетерогенное заболевание. Гетерогенный характер обусловлен различными фенотипами. Так, установлено, что в детском возрасте в зависимости от триггера в 43, % случаев встречается аллергический, в 29,5% — мультитриггерный, в 27,3% — вирус-ассоциированный фенотип [4, 5]. Аллерген-индуцированная астма характеризуется высоким уровнем общего IgE и положительными результатами аллергообследования, наличием наследственной отягощенности, преимущественно легким течением, наличием двух и более фоновых аллергических заболеваний, более выраженной чувствительностью бронхов

к бронхолитику. Для вирус-индуцированной астмы характерны: неотягощенный семейный анамнез, курение родителей, преимущественно среднетяжелое течение с пиком обострений в осенне-зимний период года, гиперчувствительностью бронхов к физической нагрузке [6]. В случае сочетания БА с различными фенотипами дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей чаще развивалась легочная гипертензия, пневмофиброз; при не Th2-фенотипе астмы отмечено более длительное течение бронхообструктивного синдрома, низкая эффективность стероидов и необходимость применения антибактериальной терапии [7]. Нейтрофильный тип воспалительного паттерна крови ассоциировался с более тяжелым течением заболевания, повышал шансы развития тяжелой обструкции бронхов в 3,3 раза, риска потери контроля в 7,1 раза. Клинические особенности фенотипа БА с ожирением характеризуются выраженными иммунологическими особенностями (стимуляция Т- и В-клеточного звена; увеличение параметров окислительного метаболизма нейтрофилов, снижение резервных возможностей кислородзависимого фагоцитоза), что в сочетании с повышенными концентрациями провос-

палительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и СРБ, уровней сывороточного IgA, общего IgE ассоциируется с системным воспалением, приводящим к усилению степени активности аллергического воспаления дыхательных путей [8]. Гетерогенный характер клинических форм, комбинация различных фенотипов модифицирует течение БА, что в свою очередь создает сложности в диагностическом плане для клинициста в реальной клинической практике.

Цель исследования — охарактеризовать фенотипические особенности пациента с БА в реальной клинической практике врача педиатра.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 289 медицинских карт детей с БА, находившихся на лечении в педиатрическом отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Анализировали социально-демографические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели. Диагноз и обследование осуществлялось в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по БА (GINA, 2014) и клинических протоколов диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей (Минск, 2014). Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc. (США). Результаты считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых детей составил 8,72 [5; 12] года; мальчиков было 198 (68,51 %, ДИ: 62,94–73,60), девочек 91 (31,49 %, ДИ: 26,40–37,06). Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям (АЗ) установлена у 183 детей (63,32 %, ДИ: 57,62–68,67): 135 по линии матери (46,71 %, ДИ: 41,04–52,47), 48 по линии отца (16,61 %, ДИ: 12,74–21,35). Отягощенная наследственность по БА установлена у 60 детей (20,76 %, ДИ: 16,47–25,82): 41 (14,04 %, ДИ: 10,61–18,71) по линии матери, 19 (6,5 %, ДИ: 4,19–10,09) по линии отца. Атопический дерматит в анамнезе имели 68 детей (23,53 %, ДИ: 18,99–28,76), аллергический ринит — 245 детей (84,77 %, ДИ: 80,16–88,48), аллергические реакции на прием лекарственных препаратов — 43 ребенка (14,89 %, ДИ: 11,21–19,47).

Анализ интра/перинатального периода показал, что в большинстве случаев отмечалось осложненное течение беременности (62,28 %, 56,57–67,68), 1 роды (61,58 %, 54,73–68), физиологическое течение родов (88,24 %, 83,98–91,49). Масса тела при рождении детей с астмой составила 3353,01 [3050; 3650] г, длина тела 51,64 [51; 53] см. Грудное вскармливание с рождения получали 76,1 %, 70,88–80,69 детей. Медианное значение продолжительности грудного вскармливания в группе детей с БА было 3,0 [0; 12] мес.

83,81 %, 75,5–89,74 детей с БА родились в полных семьях. На момент их рождения возраст матери составил 24,0 [22,0; 29,0] года, отца — 26,0 [24,0; 31,0] года. Образование родителей в большинстве случаев высшее или среднее профессиональное (мать 42,86 %, 35,75–50,27 и 38,28 %, 31,4–45,67, отец 41,29 %, 33,84–49,16 и 49,03 %, 41,28–56,83).

Диагноз БА был выставлен в 5,0 [3; 8] года, длительность БА на момент анализа составила 2,46 [0; 4] года. В структуре степени тяжести преобладала астма легкой степени тяжести (90,65 %, 86,71–93,54); основной фенотип по триггерам — аллерген-индуцированный фенотип (60,5 %, 54,81–66,0), по возрасту — 3–5 лет (45,33 %, 39,69–51,26) и 6–12 лет (34,6 %, 29,35–40,26). Уровень общего IgE составил 358,8 [71; 523] Ме/мл. У 63,68 %, ДИ: 57,18–69,71 детей его уровень был повышен с средним значением по медиане 536,54 [209; 901] Ме/мл. Анализ маркеров эозинофильного воспаления по паттерну крови показал его наличие у 47,86 %, ДИ: 41,83–53,95 детей с БА с средним количеством эозинофилов 9,81 % [7; 25; 12,14], по паттерну риноцитограммы — у 58,67 %, ДИ: 52,73–64,37 детей с средним количеством эозинофилов 32,09 % [18,16; 38,25]. В целом во всей выборке среднее (по медиане) количество эозинофилов в периферической крови составило 6,1 % [2; 9], в слизи из носа 20,33 % [2; 32]. Анализ спектра сенсibilизации по результатам кожных проб показал увеличение частоты сенсibilизации к бытовым и эпидермальным аллергенам (90,26 %, ДИ: 85,21–93,74). Медианные значения показателей ФВД не отклонялись от должных значений. ИМТ у детей с БА составил 16,0 [14; 19] кг/м².

Частота встречаемости внешних симптомов ДСТ у детей с БА составляет от 27,2 % до 65,8 %. Наиболее частыми были высокое арковидное небо (61,2 %), нарушение роста и скученность зубов (55,3 %), бархатистая кожа (44,7 %), гипермобильность суставов (45,9 %), плоскостопие (46,5 %), голубые склеры (65,8 %).

Заключение

Фенотип-обусловленный подход к пациенту с БА способствует обеспечению индивидуальным ведением таких больных на этапе динамического

наблюдения, выбора терапии, прогнозирования эффективности противовоспалительного ответа и является важным условием для достижения оптимального контроля заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J. 1998; 12: 315–335. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12020315>.
2. Батожаргалова БЦ, Мизерницкий ЮЛ, Подольная МА. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 59–69. [Batozhargalova BC, Mizernickij YuL, Podol'naya MA. Meta-analiz rasprostranennosti astmopodobnyh simptomov i bronhial'noj astmy v Rossii (po rezul'tatam programmy ISAAC). Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 4: 59–69. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
3. Хоха РН. Распространенность симптомов аллергических заболеваний среди детей Гродненской области (Республика Беларусь). Российский Аллергологический Журнал. 2014; 11 (5): 46–50. [Khokha RN. The prevalence of symptoms of allergic diseases among children in the Grodno region (Republic of Belarus). Russian Allergological Journal. 2014; 11 (5): 46–50. (In Russ.)] <https://doi.org/10.36691/RJA525>.
4. Шанова ОВ, Пюра ДК, Харьковская АВ. Особенности клинических фенотипов бронхиальной астмы у детей. Амурский медицинский журнал. 2018; 4 (24). [Shanova OV, Pyura DK, Kharkovskaya AV. Features of clinical phenotypes of bronchial asthma in children. Amur Medical Journal. 2018; 4 (24). (In Russ.)]
5. Банадыга НВ, Волошин СБ. Роль фенотипических и генотипических признаков в течении бронхиальной астмы у детей. Современная педиатрия. 2016; 4 (76): 62–65. [Banadyga NV, Voloshin SB. The role of phenotypic and genotypic traits in the course of bronchial asthma in children. Sovremennaya pediatriya. 2016; 4 (76): 62–65. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15574/SP.2016.76.62>.
6. Сабитов АУ, Маракулина АВ. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Практическая медицина. 2019; 17 (5): 200–205. [Sabitov AU, Marakulina AV. Peculiarities of phenotypes of bronchial asthma in preschool children. Practical medicine. 2019; 17 (5): 200–205. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-5-200-205.
7. Нестеренко ЗВ. От фенотипа дисплазии соединительной ткани к фенотипу бронхиальной астмы у детей. Терапия. 2020; 6 (40): 59–63. [Nesterenko ZV. From the phenotype of connective tissue dysplasia to the phenotype of bronchial asthma in children. Therapy. 2020; 6 (40): 59–63. (In Russ.)] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.59-63>.
8. Чурюкина ЭВ, Лебеденко АА, Галкина ГА, Дударева МВ, Левкович МА. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; 3 (54): 14–20. [Churyukina EV, Lebedenko AA, Galkina GA, Dudareva MV, Levkovich MA. Clinical and immunological features of the phenotype of bronchial asthma with obesity in children. Allergology and immunology in pediatrics. 2018; 3 (54): 14–20. (In Russ.)]

Распространенность и нозологическая структура первичных иммунодефицитных состояний среди детей Алтайского края

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-63-65>**Н. В. Шахова, Ю. Б. Лебедева***ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656043, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Россия***Ключевые слова:** иммунодефицит, распространенность, дети, регистр.**Для цитирования:** Шахова НВ, Лебедева ЮБ. Распространенность и нозологическая структура первичных иммунодефицитных состояний среди детей Алтайского края. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 63–65. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-63-65>

The prevalence and nosological structures of primary immunodeficiencies among children in the Altai region

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-63-65>**N. V. Shakhova, Ju. B. Lebedeva***Altai State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, pr. Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia***Keywords:** immunodeficiency, prevalence, children, register.**For citation:** Shakhova NV, Lebedeva JuB. The prevalence and nosological structures of primary immunodeficiencies among children in the Altai region. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 63–65. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-63-65>

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой гетерогенную группу врожденных заболеваний иммунной системы, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев и насчитывающую в настоящее время более 450 нозологий. Длительное время ПИДС относили к редким орфанным заболеваниям. Однако с введением в ряде стран неонатального скрининга стало очевидным, что распространенность ПИДС не настолько редка. По данным Европейского регистра, созданного при поддержке Европейского общества иммунодефицитов (ESID), объединяющего 28 европейских государств [1], распространенность ПИДС составляет 3 случая на 100 тыс населения в Германии [2], 6 случаев на 100 тыс населения в Швейцарии [3], 7 случаев на 100 тыс. населения во Франции [4]. В России в 2019 году начал работу национальный регистр пациентов с ПИДС на «Медицинской онлайн-платформе ROSMED.INFO», созданный под эгидой Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов. По данным регистра распространенность ПИДС в России значительно варьируется в зависимости от региона (от 0,9 до

2,8 на 100 тыс. населения) и в среднем составляет $2,09 \pm 0,93$ на 100 тыс. населения [5, 6]. Ежегодная заболеваемость ПИДС в России $5,7 \pm 0,6$ на 100 живорожденных. В настоящей статье представлен анализ распространенности и структуры ПИДС среди детей Алтайского края.

Цель исследования — изучить распространенность и нозологическую структуру ПИДС среди детского населения Алтайского края.

Материалы и методы. Информация о детях с ПИДС взята из регистра пациентов с ПИДС, расположенного на «Медицинской онлайн-платформе ROSMED.INFO». Сбор данных о детях с ПИДС, проживающих на территории Алтайского края, проводится с 2019 г. по настоящее время. Обязательным условием включения пациентов в регистр являлось подписание законным представителем информированного согласия, в соответствии с законом № 152-ФЗ о защите персональных данных РФ. В регистр вошли все дети с диагностированным ПИДС, включая генетически неверифицированные на момент регистрации.

Результаты

Эпидемиология. В регистре пациентов с ПИДС, проживающих на территории Алтайско-

го края, 23 ребенка. Распространенность ПИДС среди детского населения Алтайского края составила 4,8 % случаев на 100 тыс. детского населения (численность детского населения Алтайского края на 2022 г. 482 тыс.).

Структура. Анализ нозологической структуры ПИДС показал, что наиболее часто в регионе встречаются ПИДС с иммунной дисрегуляцией — 5 (21,7 %) и аутовоспалительные заболевания — 5 (21,7 %), на втором месте по частоте комбинированные ПИДС с синдромальной патологией — 4 (17,4 %) и ПИДС с нарушением антителиобразования — 4 (17,4 %), на долю ПИДС с дефектом системы комплемента приходится 2 (8,7 %) случая, неуточненные ПИДС у 3 (13,0 %) детей. Молекулярно-генетический анализ проведен 18 (78,3 %) пациентам.

Демография. Из 23 детей с ПИДС, зарегистрированных в региональном регистре, 22 (95,6 %) живых, 1 (4,4 %) умер. Возрастная структура детей с ПИДС: 6 (26,1 %) детей в возрасте от 0 до 5 лет, 9 (39,1 %) детей в возрасте от 6 до 10 лет, 8 (34,8 %) детей в возрасте от 11 до 18 лет. Самому младшему пациенту на момент проведения анализа 1 год. Из 23 пациентов 20 (86,9 %) детей мужского и 3 (13,1 %) женского пола. Большинство детей с ПИДС являются жителями крупных городов Алтайского края — 14 (60,8 %), в сельских регионах проживают 9 (31,2 %) пациентов.

Задержка в постановке диагноза. ПИДС были диагностированы в большинстве случаев в первые 5 лет жизни — 9 (39,1 %) случаев, до 1 года — 3 (13,0 %) случая, с 1 года до 4 лет — 6 (26,1 %) случаев, с 5 до 10 лет — 8 (34,7 %) случаев, с 11 до 18 лет — 6 (26,1 %) случаев. Чаще всего на ранних этапах диагностированы комбинированные ПИДС. У большинства пациентов

имело место значительное запаздывание постановки диагноза ПИДС по отношению к первым клиническим проявлениям заболевания и варьировалось от 1 месяца до 4 лет.

Терапия. В регулярной заместительной терапии препаратами иммуноглобулина нуждаются 10 (43,5 %) детей, 9 из которых получают подкожный иммуноглобулин (ПКИГ), 1 — внутривенный (ВВИГ). Препараты иммуноглобулина дети получают регулярно. Химиотерапию получают 4 (17,4 %) ребенка, антицитокиновую терапию — 1 (4,3 %) ребенок, 1 (4,3 %) пациент с наследственным ангиоотеком получает С1-ингибитор и ингибитор рецепторов брадикинина во время приступов.

Заключение. Распространенность ПИДС среди детей Алтайского края составила 4,8 % случаев на 100 тыс. детского населения, что выше среднего показателя распространенности ПИДС в России — 2,09 на 100 тыс населения [6]. Структура ПИДС среди детей Алтайского края отличается от структуры ПИДС по данным национального регистра. В то время как в национальном регистре преобладают ПИДС с нарушением антителиобразования и комбинированные с синдромальной патологией, у детей с ПИДС, проживающих на территории Алтайского края, преобладают ПИДС с иммунной дисрегуляцией и аутовоспалительные заболевания, а ПИДС с нарушением антителиобразования и с синдромальной патологией находятся на втором по частоте месте. Регулярную заместительную терапию иммуноглобулином получают все дети, нуждающиеся в этом лечении. Из них большая часть 9 (90 %) получают ПКИГ и 1 (10 %) ребенок — ВВИГ. Лечение получают регулярно. Молекулярно-генетическое обследование проведено 78,3 % пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ESID diagnostic criteria for PID [Электронный ресурс]. URL: <https://esid.org>.
2. El-Helou SM, Biegner A, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front Immunol*. 2019 Jul 19; 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01272>.
3. Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenhaler A, Willemin WA, et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clinical and Experimental Immunology*. 2015 Sep 11; 182 (1): 45–50. <https://doi.org/10.1111/cei.12661>.
4. Mahlaoui N, Picard C, Bach P, Costes L, Courteille V, Ranohevimpary A, et al. Genetic diagnosis of primary immunodeficiencies: A survey of the French national registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Apr; 143 (4): 1646–1649.e10 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.994>.
5. Мухина А, Кузьменко Н, Родина Ю, Кондратенко И, Бологов А, Латышева Т. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия*. 2019, 10 июня;

- 98 (3): 24–31. [Mukhina A, Kuzmenko N, Rodina Y, Kondratenko I, Bologov A, Latysheva T, et al. Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: from birth to old age. *Pediatrics*. 2019 Jun 10; 98 (3): 24–31. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31>.
6. Мухина АА, Кузьменко НБ, Родина ЮА. [и др.] Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2020, 13 апреля; 99 (2): 16–32. [Mukhina A, Kuzmenko N, Rodina Y, et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatrics*. 2020 Apr 13; 99 (2): 16–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32>.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром Макла — Уэллса: клинический случай

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>**Н. В. Шахова, В. В. Буренкина***ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656043, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, Россия***Ключевые слова:** лихорадка, аутовоспалительный синдром, криопирин, дети.**Для цитирования:** Шахова НВ, Буренкина ВВ. Криопирин-ассоциированный периодический синдром Макла — Уэллса: клинический случай. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 2: 66–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>

Cryopyrin-associated periodic syndrome Muckle — Wells: A Case Report

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>**N. V. Shakhova, V. V. Burenkina***Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, pr. Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia***Keywords:** fever, autoinflammatory syndrome, cryopyrin, children.**For citation:** Shakhova NV, Burenkina VV. Cryopyrin-associated periodic syndrome Muckle-Wells: A Case Report. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 2: 66–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-66-68>

Актуальность. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (КАПС) представляют собой группу редких аутовоспалительных заболеваний, которая включает семейный холодовый аутовоспалительный синдром (FCAS), синдром Макла — Уэллса (MWS) и хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA), известный также под названием младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID) [1, 2]. Эти синдромы были первоначально описаны как отдельные нозологические формы, несмотря на некоторые клинические сходства: у пациентов часто присутствуют перекрестные симптомы, включая лихорадку, кожную сыпь, напоминающую крапивницу, и поражение суставов различной степени тяжести, связанное с системным воспалением [3, 4, 5]. Эти три болезни представляют собой континуум по степени тяжести: FCAS является легким заболеванием, CINCA/NOMID — наиболее тяжелым, а больные MWS имеют промежуточный фенотип. В основе патогенеза КАПС лежит мутация гена NLRP3, кодирующего белок криопирин, что приводит к неконтролируемой активации инфламмосомы и повышению экспрессии интерлейкина-1 (ИЛ1) [6]. Сыпь и лихорадка являются

самыми первыми и частыми симптомами КАПС и нередко пациенты длительное время наблюдаются у врачей разных профилей с неверными диагнозами. Несмотря на то, что КАПС относятся к чрезвычайно редким заболеваниям, недостаточный уровень знаний большинства врачей об аутовоспалительных синдромах позволяет говорить о гиподиагностике этих состояний. Представляем клинический случай синдрома Макла — Уэллса у ребенка 4 лет.

Мать мальчика 4 лет обратилась к врачу аллергологу-иммунологу с жалобами на наличие у ребенка сыпи, локализованной на туловище, конечностях, не сопровождающуюся зудом, не исчезающую при приеме антигистаминных препаратов, на периодические боли в суставах нижних конечностей.

Из анамнеза заболевания известно, что сыпь появилась с первых дней жизни ребенка. Мальчик неоднократно консультирован врачами дерматологами и аллергологами-иммунологами, которые наблюдали его с диагнозами: атопический дерматит, хроническая крапивница. Неоднократно получал местную противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, системными антигистаминными препаратами без эффек-

та. Кроме высыпаний, у ребенка с первых месяцев жизни отмечался стойкий лейкоцитоз в пределах 20–23 тыс./мкл, периодическое повышение СОЭ до 20–30 мм/ч без клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса, железодефицитная анемия. С 3-летнего возраста появились периодические боли в суставах нижних конечностей. Показатели общего анализа крови в первые три года жизни: 1 год — гемоглобин 108 г/л, лейкоциты 20 тыс./мкл, СОЭ 17 мм/ч; 2 года — гемоглобин 107 г/л, лейкоциты 23 тыс./мкл, СОЭ 23 мм/ч; 3 года — гемоглобин 114 г/л, лейкоциты 19 тыс./мкл, СОЭ 19 мм/ч; 4 года — гемоглобин 107 г/л, лейкоциты 23 тыс./мкл, СОЭ 23 мм/ч.

Объективный статус при обращении к врачу аллергологу-иммунологу. Физическое развитие среднее, гармоничное. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Самочувствие ребенка не нарушено. На лице, туловище, верхних и нижних конечностях пятнисто-папулезная, уртикарноподобная сыпь. Со стороны внутренних органов — без патологии. По данным лабораторного обследования, выявлен лейкоцитоз 21 тыс./мкл, СОЭ 30 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Признаков инфекционного процесса на момент обследования нет. Для уточнения диагноза ребенок госпитализирован в отделение иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева». При поступлении данные лабораторных и инструментальных исследований: гемоглобин 114 г/л, лейкоциты 21,8 тыс./мкл, тромбоциты 455 тыс./мкл, СОЭ 77 мм/ч, СРБ 17 мг/л. Иммунофенотипирование лимфоцитов — значимого дефицита основных субпопуляций лимфоцитов не выявлено: CD3⁺ 6,23 тыс./мкл, CD4⁺ 3,96 тыс./мкл, CD8⁺ 1,86 тыс./мкл, CD19⁺ 1,66 тыс./мкл. Иммуноглобулины сыворотки крови — в пределах референтных значений. Антиядерный скрининг (anti-dsDNA, ANA, антифосфолипидный синдром) — аутоантитела не обнаружены. УЗИ органов брюшной полости — признаки внутрибрюшной лимфаденопатии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы. При осмотре глазного дна в щелевой лампе — признаки воспаления дисков зрительных нервов. Люмбальная пункция — цитоз 21,5/мм³. МРТ

головного мозга с внутривенным контрастированием — без патологии. Молекулярно-генетическое исследование: секвенирование нового поколения (NGS, лаборатория НМИЦ ДГОИ, иммунологическая панель) мутация в гене NLRP3 с.913G>A, p.Asp305Asn в гетерозиготном состоянии. Исходя из данных анамнеза — уртикарноподобная сыпь с первых дней жизни, эпизоды артралгии, результатов физикального обследования — распространенная пятнисто-папулезная, уртикарноподобная сыпь, лабораторных и инструментальных методов обследования — лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ без признаков инфекционного процесса, воспаление дисков зрительных нервов, повышенный цитоз в ликворе, а также результатов молекулярно-генетического исследования — патогенная мутация в гене NLRP3, ребенку выставлен диагноз: первичное иммунодефицитное состояние: аутовоспалительный синдром — криопирин-ассоциированный периодический синдром (синдром Макла — Уэллса) (мутация в гене NLRP3 с.913G>A, p.Asp305Asn в гетерозиготном состоянии). *Осложнение:* застой дисков зрительных нервов; неврит зрительных нервов.

Пациенту инициирована патогенетическая терапия моноклональным антителом к интерлейкину 1 β — канакинумабом в дозе 5 мг/кг 1 раз в 8 недель. После первого введения препарата отмечена положительная динамика — полное разрешение сыпи, лейкоциты снизились до 15,8 тыс./мкл, СОЭ 25 мм/ч, СРБ 7,5 мг/л. Лабораторные показатели после 4-го введения канакинумаба — лейкоциты 9,8 тыс./мкл, СОЭ 7 мм/ч, СРБ — отр.

Заключение. В представленном клиническом случае высыпания на коже ребенка, появившиеся с первых дней жизни, были приняты за заболевание кожи — хроническую крапивницу и атопический дерматит, несмотря на отсутствие эффекта от антигистаминных и топических противовоспалительных препаратов. Артралгия, признаки воспаления в виде стойкого лейкоцитоза, ускорения СОЭ при отсутствии очагов инфекции длительное время не принимались во внимание, что привело к задержке постановки диагноза, отсутствию адекватной терапии и развитию осложнения в виде неврита лицевого нерва.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Криопирин-ассоциированные периодические синдромы. Год утверждения 2021 г. [Clinical recommendations of Cryopyrin-associated periodic syndromes. Year of approval 2021. (In Russ.)]

2. Козлова АЛ, Мамзерова ЕС, Новичкова ГА, Щербина АЮ. Клинические проявления и терапия криопирин-ассоциированных периодических синдромов (обзор литературы и собственные клинические наблюдения). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2014; 3: 42–48. [Kozlova AL, Mamzerova ES, Novichkova GA, Shcherbina AY. Clinical manifestations and therapy of cryopyrin-associated periodic syndromes (literature review and own clinical observations). Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics. 2014; 3: 42–48. (In Russ.)]
3. Козловская ЛВ, Рамеев ВВ, Новиков ПИ, Загребнева АИ, Кузнеценко ДИ, Богданова МВ, Моисеев СВ. Криопирин-ассоциированный периодический сидром. Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 2. С. 82–89. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Novikov PI, Zagrebneva AI, Kuznechenko DI, Bogdanova MV, Moiseev SV. Cryopyrin-associated periodic cider. Clinical pharmacology and therapy. 2016. Vol. 25. No. 2. P. 82–89. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92>.
4. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12. № 1. С. 57–62. [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. Issues of modern pediatrics. 2013. Vol. 12. No. 1. P. 57–62. (In Russ.)]. <https://doi: 10.15690/vsp.v12i1.558>.
5. Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016. Т. 10. № 2. С. 4–11. [Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Modern rheumatology. Modern approaches to the diagnosis, treatment and monitoring of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). 2016. Vol. 10. No. 2. P. 4–11. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>.
6. Салугина СО, Федоров ЕС. Опыт диагностики, лечения и курации пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами в ревматологической практике. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2018. Т. 97. № 3. С. 103–109. [Salugina SO, Fedorov ES. Pediatrics. Experience in the diagnosis, treatment and curation of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes in rheumatology practice. The journal named after G. N. Speransky. 2018. Vol. 97. No. 3. P. 103–109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-103-109>.

А Д М Е Р А

ИННОВАЦИОННЫЙ ЭМОЛЕНТ С ФИЛАГРИНОЛОМ

для сухой, чувствительной и склонной
к атопии кожи

МОДУЛЯТОР
СИНТЕЗА ФИЛАГГРИНА¹⁻³



УВЛАЖНЕНИЕ
И ЗАЩИТА
ДО 24 ЧАСОВ¹



ДАЖЕ ПРИ
НАСЛЕДСТВЕННЫХ
ИЗМЕНЕНИЯХ КОЖИ²



ТОВАР
ГОДА
ИННОВАЦИЯ*

2022

Узнать подробнее
www.admera.ru



НОВОЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ¹

Dr.Reddy's

* Адмера – победитель премии Товар года 2022 в номинации «Инновация в категории Эмоленты иностранный производитель»³

1. Лист-вкладыш СГР № RU.77.01.34.001.R.000861.04.22 от 11.04.2022

2. Brown S.J., et al., One remarkable molecule: Filaggrin. J Invest Dermatol. 2012 March; 132(3 Pt 2): 751-762

3. <https://2022.tovargoda.info/>

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» Россия 115035, г. Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1, тел/факс: +7 (495) 783-29-01 www.drreddys.com

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



ДЕСЯТЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

**Аллергические болезни ребенка:
от теории к терапии**



**8-9 декабря
2023**