



Союз
педиатров
России

ISSN 1727-5776 (Print)
ISSN 2500-3089 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Педиатрическая фармакология

Pediatric Pharmacology

2022 / том 19 / № 5

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2022

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Намазова-Баранова Л.С. (Москва, Россия), д.м.н., проф., акад. РАН

Заместитель главного редактора
Сайгигов Р.Т. (Москва, Россия), д.м.н.

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Петровский Ф.И. (Ханты-Мансийск), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Ответственный редактор

Панкова А.Р.

Дизайн

Архутик А.Б.

Выпускающий редактор

Ткачева Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Тел.: +7 (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Редакционный совет

Астафьева Н.Г. (Саратов), д.м.н., проф.

Ахмедова Д.И. (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Баранов А.А. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Булатова Е.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Ван Ден Анкер Д. (Базель, Швейцария), проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Володин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

Горелко Т.Г. (Кишинев, Молдова), к.м.н., доцент

Карраско-Санз А. (Мадрид, Испания), проф.

Караулов А.В. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Китарова Г.С. (Бишкек, Кыргызстан), д.м.н., проф.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., акад. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Колбин А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Набиев З.Н. (Душанбе, Таджикистан), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Огородова Л.М. (Томск), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджа, Италия), проф.

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Решетько О.В. (Саратов), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф., акад. РАН

Симаходский А.С. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

Стасий Е.Д. (Кишинев, Молдова), д.м.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Таварткиладзе Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Туфатулин Г.Ш. (Санкт-Петербург), д.м.н.

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

Усонис В. (Вильнюс, Литва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранный член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Периодическое печатное издание «Педиатрическая фармакология» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 11 марта 2002 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-12124), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22767). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.11.2022

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 19 / № 5 / 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 369 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 370 А.Х. Ибишева, С.А. Шамсадова, Л.С. Намазова-Баранова
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИИ У ШКОЛЬНИКОВ ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
- 380 Ю.В. Нестерова, Г.А. Каркашадзе, Л.М. Яцык, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева, Д.А. Бушуева, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, Н.Е. Сергеева, С.Х. Садиллоева, М.А. Куракина, Ю.Е. Казанцева, И.А. Поваляева, Н.А. Ульякина, Т.А. Салимгареева, Н.С. Сергиенко, О.Д. Мещерякова, В.В. Алтунин, Е.В. Леонова, Е.С. Зиброва
ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ РЕЧИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ: НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 394 Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, К.С. Волков, К.Е. Эфендиева, А.А. Алексеева, Е.В. Кайтукова
ИДЕНТИФИКАЦИЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПЫЛЬЦЕВОЙ И ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ АТОПИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА (ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)
- 404 Л.С. Намазова-Баранова, В.А. Ганковский, И.В. Зеленкова, С.Г. Губанова, А.В. Пашков, Г.А. Каркашадзе, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Е. Эфендиева
КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ПОЛОСТИ НОСА И НОСОГЛОТКИ. ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 412 А.А. Иванов, Т.В. Куличенко
ПОЛИПРАГМАЗИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 417 Л.С. Намазова-Баранова, М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова, Т.А. Калужная, Ф.Ч. Шахтактинская, С.В. Толстова, А.М. Сельвян
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

НОВОСТИ

- 424 FDA ОДОБРИЛО ВАКЦИНУ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОКЛЮША У МЛАДЕНЦЕВ ДО 2 МЕС ЖИЗНИ
- 424 В ПЕРЕЧНЕ ФОНДА «КРУГ ДОБРА» НОВОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 425 НАЧАЛО СОЗДАНИЯ В РОССИИ МОЛОЧНЫХ КУХОНЬ — ВАЖНАЯ СТРАНИЦА В ИСТОРИИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ СИСТЕМЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА (к 100-летию организации Государственного научного института охраны материнства и младенчества)

Pediatric Pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

ISSN 1727-5776 (Print), ISSN 2500-3089 (Online)

www.pedpharma.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Namazova-Baranova L.S.,
PhD, professor, academician of RAS

Deputy editors-in-chief

Saygıtov R.T., MD, PhD

Research editors

McIntosh E.D.G., MD, PhD

Pettoello-Mantovani M., MD, PhD, professor

Petrovskii F.I. (Khanty-Mansiisk), PhD,
professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD,
professor, foreign member of RAS

Associate Editor

Pankova A.R.

Art director

Arkhituk A.B.

Publishing editor

Tkacheva N.I.,

redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: +7 (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1

Vavilova Street, 2nd floor, 117335,

Moscow, Russian Federation

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

pedpharm@spr-journal.ru

**The Journal is in the List
of the leading academic journals
and publications of the Supreme
Examination Board (VAK)
publishing the results
of doctorate theses**

Editorial board

Akhmedova D.I. (Tashkent, Uzbekistan), PhD, professor

Astafieva N.G. (Saratov), PhD, professor

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, professor

Balykova L.A. (Saransk), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Baranov A.A. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, professor

Bulatova E.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Carrasco-Sanz A. (Madrid, Spain), MD

Gorelko T.G. (Kishinev, Moldova), PhD

Hoey H. (Dublin, Ireland), PhD, professor

Karaulov A.V. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Kharit S.M. (St. Petersburg), PhD, professor

Kitarova G.S. (Bishkek, Kyrgyzstan), PhD, professor

Kolbin A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Korsunsky A.A. (Moscow), PhD, professor

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, professor, academician
of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, professor, corresponding
member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, professor

Maslova O.I. (Moscow), PhD, professor

Mestrovic J. (Split, Croatia), PhD, professor

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, professor

Nabiev Z.N. (Dushanbe, Tajikistan), PhD, professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, professor

Novik G.A. (St. Petersburg), PhD, professor

Ogorodova L.M. (Tomsk), PhD, professor,
corresponding member of RAS

Pashkov A.V. (Moscow), PhD, professor

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD, PhD,
professor

Poliakov V.G. (Moscow), PhD, professor, academician of RAS

Pop T.L. (Cluj-Napoca, Romania), PhD

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD, PhD, professor

Reshetko O.V. (Saratov), PhD, professor

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, professor, academician
of RAS

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg), PhD, professor

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Somekh E. (Holon, Israel), PhD, professor

Stasii E.D. (Kishinev, Moldova), PhD, professor

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Turti T.V. (Moscow), PhD, professor

Tufatulina G.S. (Saint-Petersburg), PhD

Tavartkiladze G.A. (Moscow), PhD, professor

Usonis V. (Vilnius, Lithuania), PhD, professor

Uvarova E.V. (Moscow), PhD, professor

Van Den Anker J.N. (Basel, Switzerland), MD, PhD,
professor

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volodin N.N. (Moscow), PhD, professor,
academician of RAS

Vural M. (Istanbul, Turkey), PhD, professor

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, professor, foreign
member of RAS

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC

Office 2–8, Unit № XLIX,

81-1 Vavilova Street, 2nd floor,

117335, Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

Phone: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for sur-
veillance over non-violation of the legislation in the
sphere of mass communications and protection of
cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the
contents of advertising material.

While reprinting publications one must make
reference to the journal «Pediatric pharmacology»

Printed at LLC United Printing Complex
7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow,
tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz.

Signed for printing 30/11/2022

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue
Ural-Press Okrug — 88005. Free price.



PEDIATRIC PHARMACOLOGY. 2022;19(5)

CONTENT

EDITOR'S NOTE

- 369 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 370 Aset Kh. Ibisheva, Saihat A. Shamsadova, Leyla S. Namazova-Baranova
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ALLERGIES IN SCHOOLCHILDREN OF THE CHECHEN REPUBLIC: RESULTS OF AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY
- 380 Julia V. Nesterova, George A. Karkashadze, Leonid M. Yatsik, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva, Daria A. Bushueva, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi, Natalia E. Sergeeva, Safarbegim H. Sadilloeva, Marina A. Kurakina, Julia E. Kazanceva, Inessa A. Povalyaeva, Nadezhda A. Ulkina, Tatiana A. Salimgareeva, Natalia S. Sergienko, Oksana D. Mescheryakova, Viktor V. Altunin, Elizaveta V. Leonova, Elena S. Zibrova
MANAGEMENT OF CHILDREN WITH SPEECH DISORDERS VIA TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: NON-RANDOMIZED CONTROLLED STUDY
- 394 Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Konstantin S. Volkov, Kamilla E. Efendieva, Anna A. Alekseeva, Elena V. Kaytukova
IDENTIFICATION OF POLLEN AND FOOD SENSITIZATION PREVALENCE IN CHILDREN WITH DIFFERENT ATOPIC PHENOTYPE VARIANTS (INTERMEDIATE STUDY RESULTS)
- 404 Leyla S. Namazova-Baranova, Viktor A. Gankovsky, Irina V. Zelenkova, Svetlana G. Gubanova, Alexander V. Pashkov, George A. Karkashadze, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva
COMPLEX APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF CHILDREN WITH NASAL AND NASOPHARYNGEAL PATHOLOGY. KEY RESULTS

CLINICAL CASE

- 412 Artem A. Ivanov, Tatiana V. Kulichenko
POLYPHARMACY IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS MANAGEMENT: CASE SERIES

CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 417 Leyla S. Namazova-Baranova, Marina V. Fedoseenko, Liliya R. Selimzyanova, Tatiana A. Kaliuzhnaia, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya, Svetlana V. Tolstova, Arevaluis M. Selvyan
MODERN APPROACHES IN IMMUNOPROPHYLAXIS OF INFECTIOUS DISEASES DURING PREGNANCY

NEWS

- 424 **THE FDA HAS APPROVED A VACCINE FOR THE PREVENTION OF WHOOPING COUGH IN INFANTS UP TO 2 MONTHS OF LIFE**
- 424 **A NEW DISEASE IS ON THE LIST OF THE CIRCLE OF GOOD FOUNDATION**

SHORT REPORTS

- 425 **THE BEGINNING OF THE CREATION OF DAIRY KITCHENS IN RUSSIA IS AN IMPORTANT PAGE IN THE HISTORY OF THE NATIONAL SYSTEM OF MATERNITY AND INFANCY PROTECTION**
(To the 100th Anniversary of the Organization of the State Scientific Institute for the Protection of Motherhood and Infancy)



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

До наступления Нового года еще есть немного времени, поэтому давайте поговорим о важных для каждого педиатра темах.

В этом номере мы предлагаем вам вновь вспомнить об актуальности аллергических болезней и их региональных особенностях (статьи А.Х. Ибишевой с соавторами и Ю.Г. Левиной с соавторами), узнать о новых подходах к диагностике патологии носа и носоглотки у детей (статья В.А. Ганковского и соавторов) и к лечению расстройств речи (материал Ю.В. Нестеровой и соавторов), задуматься о ставшей, к сожалению, привычной теме избыточных диагностических и лечебных интервенций в педиатрии (статья А.А. Иванова и Т.В. Куличенко о полипрагмазии при лечении инфекционного мононуклеоза у детей), а также о возможностях активной иммунизации беременных (фрагмент клинических рекомендаций по нормальной беременности, которые сейчас находятся в стадии актуализации). Безусловно, интересными для вас будут и подборка последних педиатрических новостей, и материал про зарождение службы молочных кухонь в дореволюционной России.

Желаем вам приятного чтения!

С уважением,
главный редактор журнала, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ
им. акад. Б.В. Петровского»,
советник ВОЗ, член бюро Исполкома Международной педиатрической ассоциации,
паст-президент Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA),
почетный профессор Университета Фоджа (Италия),
почетный член педиатрического факультета Королевского колледжа терапевтов Ирландии
Лейла Сеймуровна Намазова-Баранова

369

Dear colleagues and friends!

There is still a little time before the New Year, so let's discuss several issues topical for every pediatrician.

We invite you to refresh your memory about relevance of allergic diseases and their regional features (articles by A.Kh. Ibisheva et al., and Yu.G. Levina et al.); to learn about new approaches in nasal and nasopharyngeal pathology diagnosis in children (material by V.A. Gankovsky et al.) and speech disorders management (material by Yu.V. Nesterova et al.); to consider unluckily common issue of excessive diagnostic and therapeutic interventions in pediatrics (article by A.A. Ivanov and T.V. Kulichenko on polypragmasy in infectious mononucleosis management in children); and to learn about possibilities of active immunization in pregnant women (part of clinical guidelines on normal pregnancy, currently under update). Moreover, latest pediatric news and material on infant-feeding centers implementation in pre-revolutionary Russia will be also interesting for you.

We wish you a pleasant reading!

Kind regards,
Editor-in-Chief, Member of the RAS, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation,
Head of the Pediatric Department of Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University, Head of Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National
Research Centre of Surgery, WHO consultant, Member of the International Pediatric Association (IPA) Standing
Committee Board, the Past-President of the European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), Honorary professor
of University of Foggia (Italy),
Honorary member of pediatric department of Royal College of Physicians of Ireland
Leyla Namazova-Baranova

А.Х. Ибишева¹, С.А. Шамсадова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}¹ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Клинико-эпидемиологические особенности аллергии у школьников Чеченской Республики: результаты эпидемиологического исследования

Автор, ответственный за переписку:

Ибишева Асет Хамидовна, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки» Минздрава Чеченской Республики

Адрес: 364028, Грозный, ул. Бисултанова, 101, **тел.:** +7 (928) 129-16-13, **e-mail:** ibisheva18@mail.ru

Обоснование. Одной из актуальных проблем современной медицины является повсеместный рост распространенности аллергопатологии. **Цель исследования** — изучить клинико-эпидемиологические особенности аллергии у школьников Чеченской Республики. **Методы.** Клинико-диагностическая верификация аллергии, согласно клиническим рекомендациям, проводилась у лиц, положительно ответивших на вопросы анкеты ISAAC ($n = 80$), — 46 первоклассников и 34 восьмиклассников. Первый диагностический шаг к изучению клинических проявлений исследуемых детей — сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. Лабораторно-инструментальная диагностика включала исследование общего IgE, выявление кожной чувствительности к аллергенам с использованием стандартных пылевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, Ставропольского НИИ вакцин и сывороток, определение аллерген-специфических антител, компонент-разделенную аллергодиагностику методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP, оценку функции внешнего дыхания на аппарате CareFusion, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath. При необходимости проводилась консультация смежных специалистов. **Результаты.** По результатам нашего исследования, бронхиальная астма (БА) выявлена у 46,3% (37 детей), аллергический ринит (АР) — у 46,3% (37 детей), атопический дерматит (АтД) — у 6,3% (5 детей), при этом чаще всего у обследованных встречалось сочетание БА и АР. Статистически значимых различий в возрастных группах выявлено не было. Гендерных различий по результатам исследования не зарегистрировано. Наиболее высокая распространенность БА и АР зафиксирована у жителей города ($p < 0,05$), тогда как распространенность АтД в городе и сельской местности существенно не различалась. Анализ спектра сенсibilизации у школьников Чеченской Республики выявил преобладание чувствительности к пылевым (амброзия полыннолистная, тимopheевка луговая) и бытовым аллергенам (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*). Сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей Чеченской Республики не имела достоверных различий по частоте встречаемости отдельных аллергенов, то есть в отличие от пылевой и бытовой сенсibilизаций, регионального рейтинга по доминированию определенных пищевых аллергенов не получено. Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам встречалась также реже, преобладающим являлся аллерген кошки. **Заключение.** Таким образом, проведенное впервые на территории Чеченской Республики исследование согласно программе ISAAC выявило высокую распространенность аллергии у школьников. Кроме того, выявлены региональные особенности структуры сенсibilизации, которые позволяют проводить экономически оптимальную диагностику аллергии у детей, проживающих в Чеченской Республике.

Ключевые слова: аллергия, школьники, Чеченская Республика

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шамсадова С.А., Намазова-Баранова Л.С. Клинико-эпидемиологические особенности аллергии у школьников Чеченской Республики: результаты эпидемиологического исследования. Педиатрическая фармакология. 2022;19(5):370–379. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2471>

ОБОСНОВАНИЕ

Аллергические болезни занимают четвертое место в мире среди основных хронических заболеваний [1].

Стремительный рост заболеваемости различными формами аллергии в последние годы носит характер пандемии и является крупной медико-социальной проблемой. Согласно данным ЕААС, распространенность аллергических болезней среди детского населения составляет около 20% [2].

Распространенность аллергических болезней варьируется в разных странах мира, регионах одной страны

и даже в пределах одного региона. Так, в большинстве стран установлена зависимость распространенности симптомов аллергии от факторов окружающей среды в регионе [3]. С целью установления истинной распространенности аллергии во всем мире регулярно проводятся эпидемиологические исследования, которые позволяют не только выявить легкие формы заболевания, но и оценить динамику его распространенности, факторы риска развития данной патологии, тем самым помогая координировать профилактические мероприятия [3].

Общепризнанным является Международное исследование астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood; ISAAC), внесенное в Книгу рекордов Гиннесса как самое большое эпидемиологическое исследование симптомов астмы, ринита, экземы среди детей, которое позволило получить популяционные данные о распространенности и тяжести аллергии среди детей 6–7 и 13–14 лет. Результаты исследования показали высокую вариабельность частоты симптомов аллергии даже в пределах одной страны, связанную с влиянием различных факторов внешней среды [4, 5].

В Чеченской Республике авторами проводился первый этап исследования согласно программе ISAAC, по результатам которого в регионе была зарегистрирована высокая распространенность симптомов аллергии [6], однако истинные ее показатели не могут основываться только на результатах анализа данных анкет, что явилось основанием для проведения клинко-диагностического этапа исследования.

Цель исследования

Изучить клинко-эпидемиологические особенности аллергии у школьников Чеченской Республики.

МЕТОДЫ

Клинко-диагностическая верификация аллергии, согласно клиническим рекомендациям, проводилась у лиц, положительно ответивших на вопросы анкеты ISAAC ($n = 80$), — 46 первоклассников и 34 восьмиклассников.

Первый диагностический шаг к изучению клинических проявлений у вошедших в исследование детей — сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование. Лабораторно-инструментальная диагностика включала исследование общего IgE, выявление кожной чувствительности к аллергенам с использованием стандартных пылевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, Ставропольского НИИ вакцин и сывороток, определение аллерген-специфических антител, компонент-разделенную алергодиагностику методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP, оценку функции внешнего дыхания на аппарате CareFusion, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath.

Дизайн исследования

Одномоментное популяционное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки Минздрава Чеченской Республики в 2021–2022 гг.

Критерии соответствия

Критерия включения:

- возраст детей — 7–8 лет, 13–14 лет;
- наличие симптомов аллергии по опроснику ISAAC;

Aset Kh. Ibisheva¹, Saihat A. Shamsadova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}

¹ Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Grozny, Chechen Republic

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical and Epidemiological Features of Allergies in Schoolchildren of the Chechen Republic: Results of an Epidemiological Study

Background. One of the topical issues of modern medicine is the widespread increase in the incidence of allergic pathology. **Objective.** The aim of the study is to investigate clinical and epidemiological features of allergies in schoolchildren of the Chechen Republic. **Methods.** We performed clinical and diagnostic verification of allergies according to clinical guidelines in patients who positively answered the ISAAC questionnaire ($n = 80$) — 46 first-grade and 34 eighth-grade pupils. The first diagnostic step on studying the clinical manifestations in observed children was the history taking, complaints, physical examination. Laboratory and instrumental diagnosis included: IgE total, detection of skin sensitivity to allergens via standard pollen, domestic, epidermal, and food allergens (produced by I.M. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Stavropol Research Institute of Vaccines and Sera), revealing of allergen-specific antibodies, component-divided allergen diagnosis via indirect immunofluorescence with ImmunoCAP analyzer, respiratory function evaluation with CareFusion, nitric oxide level detection in exhaled air via portable NObreath analyzer. If needed, specialised medical consultation were performed. **Results.** Asthma was detected in 37 (46.3%) children, allergic rhinitis (AR) — in 37 (46.3%), atopic dermatitis (AD) — in 5 (6.3%) according to the results of our study. The most common combination of medical conditions in examined patients was combination of asthma and AR. There were no statistically significant differences in age groups. No gender differences were reported in the study. The highest incidence of asthma and AR was revealed in city residents ($p < 0.05$), while the AD incidence in the city and rural areas did not differ significantly. The sensibilization spectrum analysis in schoolchildren of the Chechen Republic revealed predominance of sensitivity to pollen (ragweed, herd grass) and domestic allergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*). Sensitization to food allergens in children of the Chechen Republic did not have significant differences in the frequency of occurrence of individual allergens, that is, unlike pollen and household sensitization, a regional rating on the dominance of certain food allergens was not obtained. Sensibilization to epidermal allergens was also less common, the predominant one was the cat allergen. **Conclusion.** Thus, the first study on the territory of the Chechen Republic carried out according to the ISAAC program has revealed high prevalence of allergies in schoolchildren. Moreover, regional features of sensibilization structure have been identified. It will allow us to maintain economically optimal diagnosis of allergic diseases in children living in the Chechen Republic.

Keywords: allergy, schoolchildren, the Chechen Republic.

For citation: Ibisheva Aset Kh., Shamsadova Saihat A., Namazova-Baranova Leyla S. Clinical and Epidemiological Features of Allergies in Schoolchildren of the Chechen Republic: Results of an Epidemiological Study. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):370–379. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2471>

- подписанное родителем / законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистические методы

Статистическая обработка материала исследования осуществлялась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2007, пакета статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение долей и распределения частот качественных показателей в группах проводилось с использованием критерия хи-квадрат с поправкой на правдоподобие и точного двустороннего критерия Фишера. Использовался общепринятый уровень значимости $p < 0,05$. Силу связи между значениями показателей оценивали для выявленной сенсibilизации методом ImmunoCAP и методом кожных проб с использованием τ -b Кендалла, для бинарных данных — коэффициентом ϕ . При сравнении наличия сенсibilизации к аллергенам между различными подгруппами детей проводился расчет отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Этическая экспертиза

План исследования с этическим комитетом не согласовывали, т.к. использовали анкету, ранее многократно применяемую на территории Российской Федерации. Участие в исследовании, инвазивные и неинвазивные методы исследования проводились только после получения информированного добровольного согласия законного представителя пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Исследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от возраста, места проживания и пола (рис. 1).

Основные результаты исследования

Данные анамнеза

При тщательном сборе анамнеза зарегистрировано наличие отягощенного наследственного анамнеза по атопии у 47,5% (38) детей, проявлений атопического дерматита на первом году жизни — у 51,3% (41). Наличие домашних животных встречалось реже — у 16,3% (13). Кроме того, у 46,3% (37) детей с верифицированной аллергией длительность грудного вскармливания составила менее 6 мес.

Функция внешнего дыхания (ФВД)

Оценка ФВД выявила умеренные нарушения проходимости бронхов (объем форсированного выдоха в 1 с (ОФВ₁) — 80–66; максимально объемная ско-

рость выдоха (МОС_%): МОС₂₅ — 73–51; МОС₅₀ — 71–48; МОС₇₅ — 61–27) — у 30% (24) детей, реже — генерализованные (ОФВ₁ — < 66; МОС₂₅ — < 51; МОС₅₀ — < 48; МОС₇₅ — < 27) [7] — у 19% (15). Проба с бронходилататором была положительной (прирост ОФВ₁ более 12%) у 39% (31) участников исследования.

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Для определения наличия эозинофильного воспаления в дыхательных путях проводилось исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Высокие показатели (> 35 ppb) были зафиксированы у 21,3% (17) школьников.

Общий IgE

Повышение уровня общего IgE отмечалось у 74% (59) детей, средний уровень — 284 (*min* 4; *max* 1100 МЕ/мл), при этом нормальный уровень общего IgE при установленной аллергии в ходе обследования отмечался у 12,5% (10) школьников.

Спектр сенсibilизации

Для исследования сенсibilизации использовались методы *in vivo* (кожное алерготестирование) и *in vitro* (определение титра специфических IgE (sIgE)).

По результатам кожного тестирования установлено, что в структуре бытовой сенсibilизации превалировала чувствительность к аллергенам *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, в структуре пыльцевой — к аллергенам пыльцы амброзии полынолистной, тимopheевки луговой, в структуре пищевой значимых различий не получено. При оценке результатов кожного тестирования установлено, что к пищевым аллергенам почти у всех детей выявлена слабopоложительная реакция (+), тогда как к пыльцевым и бытовым чаще встречается резкоположительная (++++). Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам, так же как и к пищевым, встречалась реже, превалирующим аллергеном являлся аллерген кошки (табл. 1).

При анализе результатов исследования сенсibilизации, проведенного методом ImmunoCAP, выявлена высокая концентрация sIgE (IV–VI классы), так же как и при кожном тестировании, к аллергенам клещей домашней пыли, амброзии, тимopheевки, при этом низкая и средняя концентрации (I–II классы) sIgE к этим аллергенам встречалась в разы реже. Пищевая сенсibilизация почти во всех случаях имела низкий уровень (I класс) и по общей частоте у обследованных с моновалентной сенсibilизацией регистрировалась значимо реже, чем бытовая и пыльцевая ($p < 0,001$). Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам, как и при кожном тестирова-

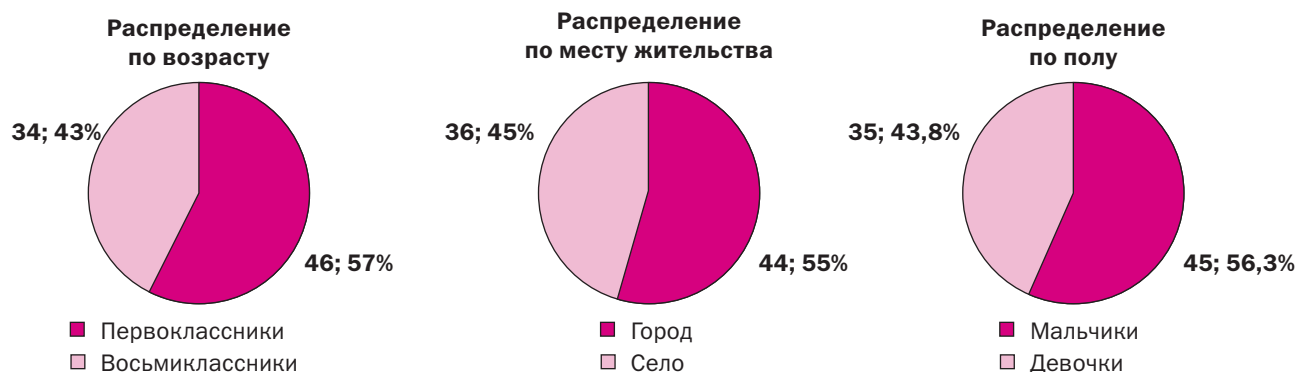


Рис. 1. Характеристика подгрупп

Fig. 1. Subgroups characteristics

Таблица 1. Результаты кожного тестирования

Table 1. Skin test results

Аллерген	Оценка кожной пробы				
	Отрицательная, абс. (%)	Слабо-положительная (+), абс. (%)	Средне-положительная (++) , абс. (%)	Положительная (+++), абс. (%)	Резко-положительная (++++), абс. (%)
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	54 (67,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (12,5)	16 (20,0)
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	54 (67,5)	0 (0,0)	1 (1,3)	9 (11,3)	16 (20,0)
Домашняя пыль	65 (81,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (8,8)	8 (10,0)
Библиотечная пыль	71 (88,8)	1 (1,3)	2 (2,5)	5 (6,3)	1 (1,3)
Шерсть кошки	70 (87,5)	2 (2,5)	2 (2,5)	5 (6,3)	1 (1,3)
Шерсть собаки	73 (91,3)	6 (7,5)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Шерсть кролика	77 (96,3)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Шерсть овцы	76 (95,0)	3 (3,8)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Перхоть лошади	77 (96,3)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Амброзия полыннолистная	48 (60,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (7,5)	26 (32,5)
Тимофеевка луговая	60 (75,0)	1 (1,3)	5 (6,3)	6 (7,5)	8 (10,0)
Ольха	80 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Циклахена	76 (95,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)
Рожь	68 (85,0)	7 (8,8)	4 (5,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Мятлик	76 (95,0)	2 (2,5)	2 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Береза	78 (97,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лисохвост луговой	76 (95,0)	3 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Лебеда	64 (80,0)	5 (6,3)	10 (12,5)	1 (1,3)	0 (0,0)
Подсолнечник	68 (85,0)	3 (3,8)	8 (10,0)	1 (1,3)	0 (0,0)
Овсяница луговая	76 (95,0)	1 (1,3)	2 (2,5)	1 (1,3)	0 (0,0)
Молоко коровье	79 (98,8)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Говядина	80 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мука пшеничная	76 (95,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Рисовая крупа	79 (98,8)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гречневая крупа	76 (95,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мука ржаная	76 (95,0)	4 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Куриное мясо	80 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Яйцо куриное	78 (97,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)

нии, представлена высоким уровнем концентрации sIgE к аллергену кошки (рис. 2).

При оценке взаимосвязи результатов исследования сенсибилизации, выявленных методом кожного тестирования и методом ImmunoCAP, авторами зафиксирована сильная корреляция (тау-в Кендалла 0,89 и выше) в некоторых парах (табл. 2).

При сравнении сенсибилизации в возрастных группах рассчитывали также критерий Фишера и ОШ. Согласно полученным данным, ОШ, обладающие статистической значимостью, наблюдались для амброзии полыннолистной (ОШ = 3,2; 95% ДИ 1,27–8,17) и лебеды (ОШ = 3,6; 95% ДИ 1,20–11,03) (табл. 3).

В ходе изучения спектра сенсибилизации в зависимости от возраста и пола различий зарегистрировано не было.

Для решения вопроса о проведении аллерген-специфической иммунотерапии с учетом результатов

кожного тестирования и определения специфических антител методом ImmunoCAP проводилась компонент-разделенная аллергодиагностика (рис. 3).

При оценке полученных данных выявлена значимая взаимосвязь в парах Amb a 1 и Phl p 1 (коэффициент сопряженности 0,52; $p < 0,0001$) и Der f 1 и Der f 2, Der p 1 и Der p 2 (коэффициент сопряженности 0,71; $p < 0,0001$ и 0,70 $p < 0,0001$) (табл. 4).

Распространенность бронхиальной астмы

По результатам нашего исследования, БА верифицирована лишь у 46,3% (37) школьников, положительно ответивших на вопрос о наличии сухих хрипов (рис. 4). Наличие установленного диагноза в момент обращения отмечалось у 22,5% (18) пациентов, однако контролируемая астма, по результатам АСТ-теста, была зарегистрирована только у 4,8% (3) школьников (22, 24, 23 балла). У 6,3% (5) пациентов на момент обращения зафиксировано сочетание БА

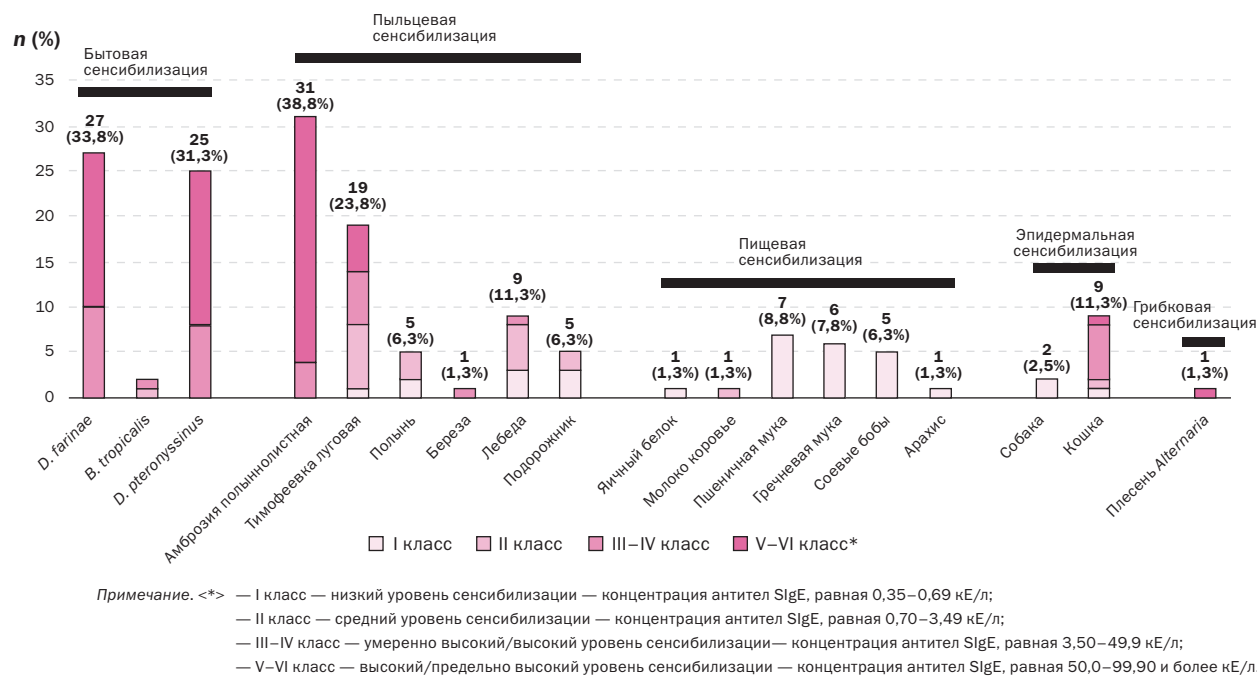


Рис. 2. Исследование сенсibilизации методом ImmunoCAP. Число (%) встречаемости сенсibilизации, выявленной методом ImmunoCAP, с отображением уровня сенсibilизации

Fig. 2. Sensibilization analysis via ImmunoCAP. Sensibilization incidence (%) revealed by ImmunoCAP showing the sensibilization level

Таблица 2. Сравнение исследования сенсibilизации методом кожного тестирования и методом ImmunoCAP

Table 2. Comparison of sensibilization level measured by skin testing and ImmunoCAP

Аллерген	Кожное тестирование, абс. (%)	ImmunoCAP, абс. (%)	Число несовпадений по наличию сенсibilизации, абс. (%)	Tau-b Кендалла
Амброзия полыннолистная	32 (40,0)	31 (38,8)	1 (1,3)	0,897
Тимофеевка луговая	20 (25,0)	19 (23,8)	3 (3,8)	0,896
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	26 (32,5)	27 (33,8)	1 (1,3)	0,933
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	26 (32,5)	25 (31,3)	1 (1,3)	0,937
Мятлик	4 (5,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	–
Береза	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0,709
Лисохвост луговой	4 (5,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	–
Лебеда	16 (20,0)	9 (11,3)	11 (13,8)	0,505
Овсяница луговая	4 (5,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	–
Молоко коровье	4 (5,0)	0 (0,0)	4 (5,0)	–
Мука пшеничная	4 (5,0)	7 (8,8)	9 (11,3)	0,13
Гречневая крупа	4 (5,0)	6 (7,5)	8 (10,0)	0,152

с АР. Изолированная БА после обследования наблюдалась у 15 (18,8%) пациентов, однако чаще отмечалось сочетание БА и АР. Анализ спектра сенсibilизации у детей с БА, проживающих в Чеченской Республике, показал, что чаще всего выявлялась бытовая сенсibilизация — в 30% (24) случаев. Кроме того, отмечено, что у 11,5% (9) школьников с изолированной БА провоцирующим фактором обострения является вирусная инфекция.

Распространенность аллергического ринита

Наличие АР в результате обследования выявлено у 37 (46,3%) школьников, чаще в сочетании с БА (см. рис. 4). Изолированный сезонный АР диагностирован у 13,8% (11) детей, в сочетании с БА — у 20% (16) пациентов. Изолированный круглогодичный АР встречался реже — у 3,75% (3). У детей с сезонным АР преобладающим

аллергеном являлась амброзия полыннолистная, с круглогодичным — клещи домашней пыли.

Распространенность атопического дерматита

Данные клинко-диагностического этапа исследования выявили наличие АД в исследуемых возрастных группах только у 6,3% (5) школьников (см. рис. 4). При этом на фоне изолированного АД эпидермальная сенсibilизация определена у 67% (2) школьников, пищевая — у 33% (1) пациентов, а для детей с АД в сочетании с АР и БА характерной оказалась пыльцевая сенсibilизация — 100% (2).

Кроме того, при сравнении распространенности аллергии между городскими и сельскими жителями отмечена более высокая распространенность у горожан ($p < 0,05$). При анализе распространенности аллерги-

Таблица 3. Сравнение наличия сенсibilизации в возрастных группах
Table 3. Comparison of sensibilization in age groups

Аллерген	1-я группа (7–8 лет) n = 46 абс. (%)	2-я группа (13–14 лет) n = 34 абс. (%)	Всего n = 80 абс. (%)	p	ОШ	95% ДИ
Клещ домашней пыли <i>B. tropicalis</i>	1 (2,2)	1 (2,9)	2 (2,5)	1,00	1,4	0,08–22,61
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	20 (43,5)	7 (20,6)	27 (33,8)	0,055	0,34	0,12–0,93
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	19 (41,3)	7 (20,6)	26 (32,5)	0,058	0,37	0,13–1,02
Домашняя пыль	9 (19,6)	6 (17,6)	15 (18,8)	1,00	0,88	0,28–2,76
Библиотечная пыль	7 (15,2)	2 (5,9)	9 (11,3)	0,29	0,35	0,07–1,79
Собака	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,5)	0,51	–	–
Кошка	5 (10,9)	4 (11,8)	9 (11,3)	1,00	1,1	0,27–4,42
Амброзия полыннолистная	13 (28,3)	19 (55,9)	32 (40,0)	0,020	3,2	1,27–8,17
Тимофеевка луговая	10 (21,7)	11 (32,4)	21 (26,3)	0,31	1,7	0,63–4,70
Полынь	6 (13,0)	8 (23,5)	14 (17,5)	0,25	2,1	0,64–6,60
Одуванчик	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	1,00	–	–
Клен	0 (0,0)	2 (5,9)	2 (2,5)	0,18	–	–
Мятлик	3 (6,5)	1 (2,9)	4 (5,0)	0,63	0,43	0,04–4,37
Береза	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,5)	0,51	–	–
Лисохвост луговой	2 (4,3)	2 (5,9)	4 (5,0)	1,00	1,4	0,18–10,28
Лебеда	6 (13,0)	12 (35,3)	18 (22,5)	0,029	3,6	1,20–11,03
Подсолнечник	4 (8,7)	8 (23,5)	12 (15,0)	0,11	3,2	0,88–11,81
Овсяница луговая	2 (4,3)	2 (5,9)	4 (5,0)	1,00	1,4	0,18–10,28
Подорожник	1 (2,2)	4 (11,8)	5 (6,3)	0,16	6,0	0,64–56,33
Плесень <i>Alternaria</i>	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	1,00	–	–
Молоко коровье	2 (4,3)	2 (5,9)	4 (5,0)	1,00	1,4	0,18–10,28
Говядина	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Мука пшеничная	4 (8,7)	6 (17,6)	10 (12,5)	0,31	2,3	0,58–8,70
Рисовая крупа	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,3)	1,00	–	–
Гречневая крупа	4 (8,7)	5 (14,7)	9 (11,3)	0,48	1,8	0,45–7,32
Мука ржаная	3 (6,5)	1 (2,9)	4 (5,0)	0,63	0,43	0,04–4,37
Куриное мясо	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Яйцо куриное	2 (4,3)	0 (0,0)	2 (2,5)	0,51	–	–
Грецкий орех	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–
Соевые бобы	1 (2,2)	4 (11,8)	5 (6,3)	0,16	6,0	0,64–56,33
Арахис	0 (0,0)	1 (2,9)	1 (1,3)	0,43	–	–

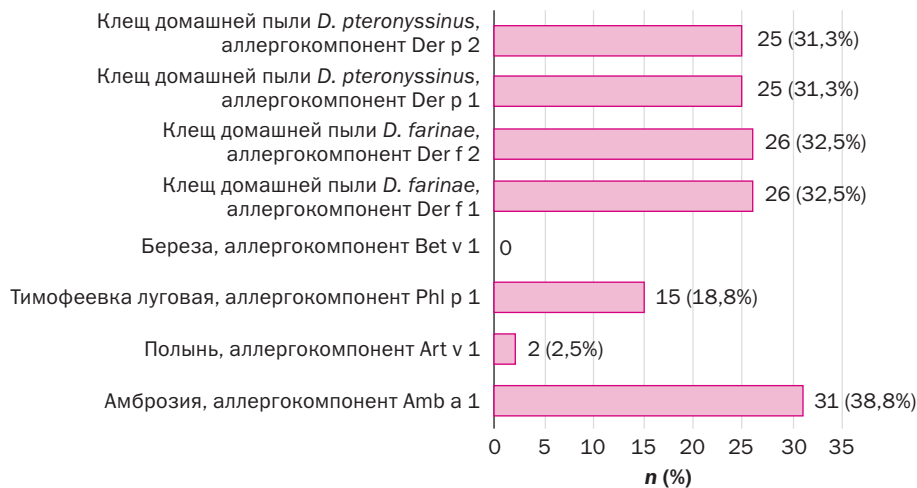


Рис. 3. Компонент-разделенная аллергодиагностика
Fig. 3. Component-divided allergen diagnosis

Таблица 4. Молекулярная аллергодиагностика

Table 4. Molecular allergen diagnosis

Сопоставляемые компоненты			Всего	p*	Коэффициент φ
Амброзия, аллергокомпонент Amb a 1, абс. (%)	Тимофеевка луговая, аллергокомпонент Phl p 1, абс. (%)				
	Не выявлен	Выявлен			
Не выявлен	49 (100,0)	16 (51,6)	65 (81,3)	< 0,0001	0,365
Выявлен	0 (0,0)	15 (48,4)	15 (18,8)		
Итого	49 (100,0)	31 (100,0)	80 (100,0)		
<i>D. farinae</i> аллергокомпонент, Der f 1, абс. (%)	<i>D. farinae</i> , аллергокомпонент Der f 2, абс. (%)				
	Не выявлен	Выявлен			
Не выявлен	54 (100,0)	0 (0,0)	54 (67,5)	< 0,0001	1,0
Выявлен	0 (0,0)	26 (100,0)	26 (32,5)		
Итого	54 (100,0)	26 (100,0)	80 (100,0)		
<i>D. pteronyssinus</i> , аллергокомпонент Der p 1, абс. (%)	<i>D. pteronyssinus</i> , аллергокомпонент Der p 2, абс. (%)				
	Не выявлен	Выявлен			
Не выявлен	55 (100,0)	0 (0,0)	55 (68,8)	< 0,0001	1,0
Выявлен	0 (0,0)	25 (100,0)	25 (31,3)		
Итого	55 (100,0)	25 (100,0)	80 (100,0)		

Примечание. <*> — значимость различий между частотой выявления первого сравниваемого аллергокомпонента при отсутствии или наличии сенсибилизации ко второму аллергокомпоненту.

Note. <*> — significance of differences between the incidence of the first compared allergy component in the absence or presence of sensibilization to the second one.

ческих болезней в возрастных группах зафиксировано превалирование БА и АтД у первоклассников, АР — у восьмиклассников (рис. 5).

ность аллергических болезней у школьников Чеченской Республики, однако окончательная диагностика должна основываться только на результатах клинико-диагностического этапа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

По результатам исследования, проведенного согласно программе ISAAC, выявлена высокая распространен-

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшое количество детей ($n = 80$), которые разде-

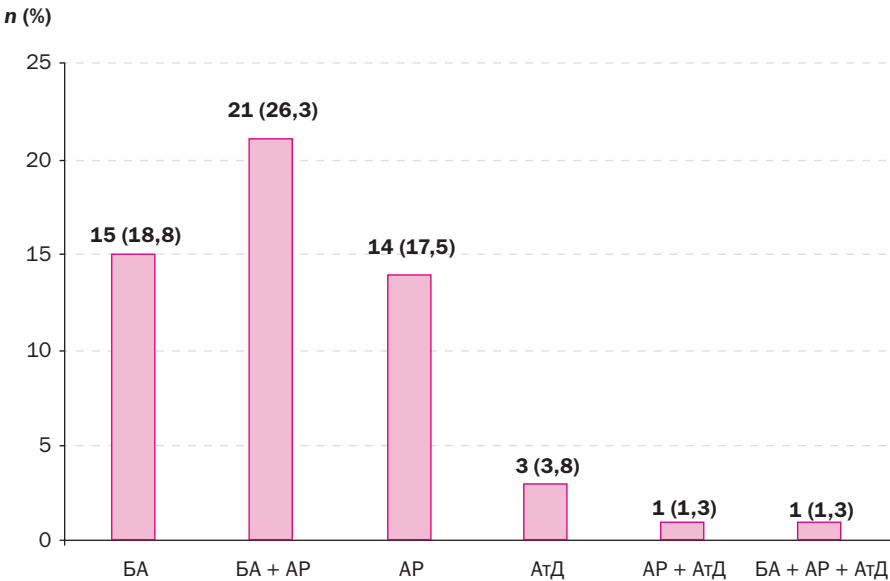


Рис. 4. Установленные диагнозы и их сочетания

Примечание. БА — бронхиальная астма; АР — аллергический ринит; АтД — атопический дерматит.

Fig. 4. Established diagnoses and their combinations

Note. A (БА) — asthma; AR (АР) — allergic rhinitis; AD (АтД) — atopic dermatitis.

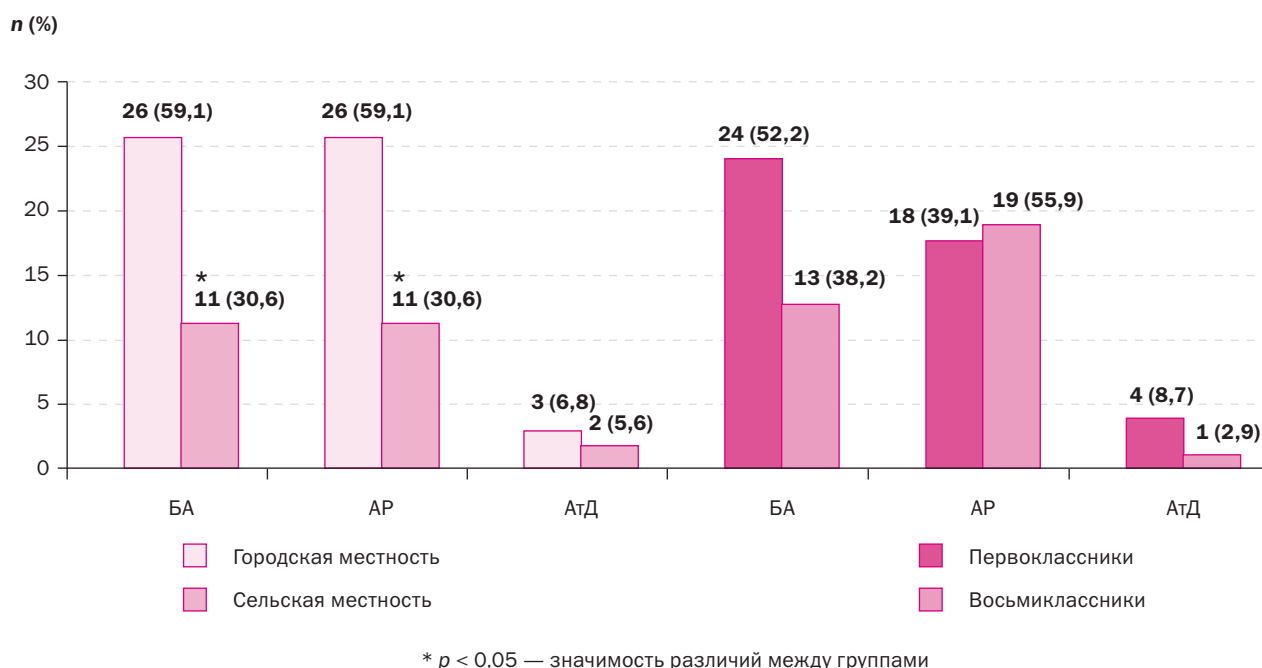


Рис. 5. Распространенность аллергических болезней в различных возрастных группах и районах проживания
 Примечание. БА — бронхиальная астма; АР — аллергический ринит; АтД — атопический дерматит.

Fig. 5. Incidence of allergic diseases in different age groups and areas of residence
 Note. A (БА) — asthma; AR (АР) — allergic rhinitis; AD (АтД) — atopic dermatitis.

лялись на подгруппы в зависимости от возраста, пола и проживания, нозологий.

Интерпретация результатов исследования

Улучшение качества организационных и лечебно-профилактических мероприятий для детей с аллергией требует знания региональных особенностей спектра сенсибилизации, которые связаны с климатогеографическими и экологическими особенностями региона [8–10].

Так, по данным F. Bardei, для марокканской популяции характерно преобладание чувствительности к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцы оливы [11].

Результаты канадского исследования, проведенного в провинции Saskatchewan, выявили превалирование сенсибилизации к аллергенам кошки, а чувствительность к пыльцевым аллергенам встречалась реже, что также связывают с климатогеографическими особенностями региона [12].

В исследованиях, проведенных в Китае и Тайване в детской популяции, также была выявлена высокая сенсибилизация к аллергенам пылевого клеща *D. pteronyssinus* [13, 14].

Данные американских исследователей свидетельствуют о высокой сенсибилизации к аллергенам клещей домашней пыли у детей 4–16 лет, госпитализированных с обострением БА [15].

Отечественные исследования также показывают региональные особенности структуры сенсибилизации: так, у детей, проживающих в Нижнем Новгороде, наиболее часто встречается сенсибилизация к бытовым (71%) и пыльцевым (72%) аллергенам, в Томске к — *Betula pendula* (33,5%), *Phleum pratense* (31,4%) и *Artemisia absinthium* (22,8%) [16, 17].

В исследовании Е.А. Вишневой продемонстрировано, что в Москве наиболее распространенной является сенсибилизация к аллергенам деревьев и пылевых клещей [18].

По данным другого исследования, у дошкольников Алтайского края с БА чаще всего встречалась сенсибилизация к аллергенам клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* (42,9%), пыльцы березы (34,3%) и кошки (27,5%) [19].

В нашем исследовании в структуре сенсибилизации у детей существенно чаще встречалась сенсибилизация к аллергенам клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, амброзии полыннолистной, тимopheевки луговой. Среди эпидермальных аллергенов превалировала сенсибилизация к аллергенам кошки.

Анализ сенсибилизации также зафиксировал, что высокий уровень sIgE к алергокомпоненту Phl p 1 (тимopheевка луговая) выявлялся только тогда, когда выявлялись sIgE к алергокомпоненту Amb a 1, тогда как в половине случаев обнаружения sIgE к алергокомпоненту Amb a 1 sIgE к алергокомпоненту Phl p 1 отсутствовали. Это свидетельствует о достаточно тесной связи указанной пары алергокомпонентов. Пары алергокомпонентов Der f 1 и Der f 2 а также Der p 1 и Der p 2 клещей домашней пыли еще более тесно связаны между собой, что подтверждает высокое значение коэффициента ϕ (1). Вероятнее всего, полученные данные связаны с гомологичностью белковых структур.

По данным Ю.Г. Левиной и соавт., анализ сенсибилизации (методом ImmunoCAP) у детей, проживающих в Московской агломерации, выявил высокую концентрацию sIgE к пыльцевым аллергенам (береза, ольха), а к бытовым и эпидермальным аллергенам — средние и низкие концентрации sIgE. При сравнении диагностических методов исследования сенсибилизации (кожное алерготестирование и ImmunoCAP) значимое количество совпадений отмечалось среди пыльцевых и эпидермальных аллергенов. Кроме того, выявлена выраженная взаимосвязь сенсибилизации между пыльцевыми аллергенами, что, по мнению авторов, объясняется гомологичностью белковых структур и схожестью эпитопов растений внутри групп [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное впервые на территории Чеченской Республики исследование согласно программе ISAAC обнаружило высокую распространенность аллергии у школьников. Кроме того, выявлены региональные особенности структуры сенсibilизации, что позволяет проводить экономически оптимальную диагностику аллергии у детей, проживающих в регионе.

Таким образом, профилактика аллергии, а также своевременная качественная диагностика и рациональная терапия, в том числе специфическая, на ранних стадиях позволят предотвратить прогрессирование болезни и достичь контроля над ней.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Akdis CA, Agache I. *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. 388 p.
2. Papadopoulos NG, Agache I, Bavek S, et al Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):21. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-2-21>
3. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, et al. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2008;19(2):110–124. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x>
4. Ревякина В.А., Филатова Т.А. От atopического дерматита до бронхиальной астмы у детей // *Лечащий врач*. — 2006. — № 1 — С. 52–59. [Revyakina VA, Filatova TA. Ot atopicheskogo dermatita do bronkhial'noi astmy u detei. *Lechashchii vrach*. 2006;(1):52–59. (In Russ).]
5. Lai CKW, Beasley R, Crane J, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase three of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476–483. doi: <https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609>
6. Ибишева А.Х., Идрисов А.А., Межидов К.С., Намазова-Баранова Л.С. Распространенность симптомов аллергии у школьников Чеченской Республики (по результатам использования опросника ISAAC) // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 483–491. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2343> [Ibisheva AKh, Idrisov AA, Mezhidov KS, Namazova-Baranova LS. Prevalence of Allergy Symptoms in Schoolchildren of Chechen Republic (ISAAC Questionnaire Results). *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2021;18(6):483–491. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2343>
7. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков // *Практическая пульмонология*. — 2017. — № 4. — С. 39–43. [Lukina OF. Pulmonary Function Tests in Children and Adolescents. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(4):39–43. (In Russ).]
8. Mikalsen I, Karlstad Ø, Furu K, Øymar K. Prescribing of asthma drugs for children 2004–2015. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2018;138(4). doi: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.17.0227>
9. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Смирнов И.Е. и др. Циткиновый профиль при поллинозах у подростков // *Российский педиатрический журнал*. — 2016. — Т. 19. — № 4. — С. 196–201. — doi: [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(4\)-196-201](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-196-201) [Balabolkin II, Bulgakova VA, Smirnov IE, et al. The profile of

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Х. Ибишева — набор участников для исследования, клиничко-диагностическое обследование, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи, написание рукописи.

С.А. Шамсадова — набор участников для исследования, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aset Kh. Ibisheva — patients' enrolment for the study, clinical and diagnostic examination, received data analysis, search and analytical work for manuscript writing, manuscript writing.

Saihat A. Shamsadova — patients' enrolment for the study, received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — manuscript editing.

ORCID

А.Х. Ибишева

<https://orcid.org/0000-0003-4732-4515>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

cytokines in adolescents with pollinosis. *Russian Pediatric Journal = Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal*. 2016;19(4):196–201. (In Russ). doi: [https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19\(4\)-196-201](https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19(4)-196-201)

10. Bousquet PJ, Chinn S, Janson C, et al. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I. *Allergy*. 2007;62(3):301–309. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x>

11. Bardei F, Bouziane H, Kadir M, et al. Skin sensitisation profiles to inhalant allergens for patients in Tétouan city (North West of Morocco). *Rev Pneumol Clin*. 2016;72(4):221–224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.04.005>

12. Lok SD, Davis BE, Cockcroft DW. Prevalence of allergen sensitization in 1000 adults in Saskatchewan. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:19. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0181-1>

13. Su Y, Yang Y, Li Y, et al. Age-dependent distribution of the atopic phenotype and allergen sensitization among asthmatic children in southern Taiwan. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34(3):206–211. doi: <https://doi.org/10.12932/AP0475>

14. Li J, Huang Y, Lin X, et al. and for China Alliance of Research on Respiratory Allergic Disease (CARRAD). Influence of degree of specific allergic sensitivity on severity of rhinitis and asthma in Chinese allergic patients. *Respir Res*. 2011;12(1):95. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-95>

15. Beck A, Huang B, Kercsmar C, et al. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(3):376–384. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201408-376OC>

16. Нилова М.Ю., Туш Е.В., Елисеева Т.И. и др. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2019. — № 2. — С. 17–23. [Nilova MYu, Tush EV, Eliseeva TI, et al. Structure of sensitization to aeroallergens in children with atopical bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2019;(2):17–23. (In Russ).]

17. Климов В.В., Салахутдинова З.В., Грахова И.Е., Кошкарлова Н.С. Спектр сенсibilизации и содержания IL-4 и IFN-γ в супернатантах РБТЛ при сезонном аллергическом рините и бронхиальной астме // *Российский иммунологический журнал*. — 2016. — Т. 10. — № 19. — С. 281–282. [Klimov VV, Salahutdinova ZV, Grahova IE, Koshkarova NS. Sensitization to allergens and il-4 and ifn-γ contents in lymphoblast transformation test supernatants in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Russian Journal of Immunology*. 2016;10(3):281–282. (In Russ).]

Ю.В. Нестерова¹, Г.А. Каркашадзе¹, Л.М. Яцык¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2},
Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Д.А. Бушуева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹,
Т.А. Константиныди¹, Н.Е. Сергеева¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹,
Ю.Е. Казанцева¹, И.А. Поваляева¹, Н.А. Ульякина¹, Т.А. Салимгареева¹,
Н.С. Сергиенко¹, О.Д. Мещерякова¹, В.В. Алтунин¹, Е.В. Леонова¹, Е.С. Зиброва¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Лечение детей с расстройствами речи с применением транскраниальной магнитной стимуляции: нерандомизированное контролируемое исследование

Автор, ответственный за переписку:

Нестерова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** julnester@mail.ru

Обоснование. Нарушение речевого развития является актуальной и распространенной проблемой в детской неврологии. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) относится к перспективным методам лечения детей с речевыми расстройствами. **Цель исследования** — оценить эффективность и безопасность разработанных подходов к применению ТМС в лечении детей с расстройствами речи. **Методы.** Исследование относится к нерандомизированному контролируемому; включены 46 детей с нарушениями речевого развития в возрасте от 3 до 6,5 лет, разделенные на две группы, сопоставимые по полу и возрасту: 26 детям основной группы проведен курс ТМС, 20 составили контрольную группу и получили лечение препаратом гопантеновой кислоты. Всем пациентам с расстройствами речи проводились психолого-педагогическая оценка речевого и когнитивного развития, электроэнцефалография (ЭЭГ) до и после лечения, осуществлялся сравнительный анализ эффективности ТМС и ноотропной терапии. Также проводилось специализированное обследование речевого и когнитивного развития с помощью методики психолого-педагогической диагностики развития детей по Е.А. Стребелевой, осуществлялась регистрация побочных реакций / нежелательных явлений на основании жалоб пациентов и/или их родителей, подтвержденных данными физикального осмотра, собственного наблюдения за поведением пациента, информации из заполненного родителями специально разработанного опросника оценки поведения и самочувствия ребенка, оценивались показатели биоэлектрической активности головного мозга, регистрируемые с помощью ЭЭГ. **Результаты.** Результаты исследования показали, что у детей дошкольного возраста с расстройствами речи как при лечении с помощью ТМС, так и при медикаментозном лечении достигается достоверная положительная динамика в познавательном и речевом развитии, но при лечении с применением ТМС положительная динамика значимо выше по двум из трех оцениваемых параметров. Ни в одном случае при лечении ТМС не зафиксировано нежелательных реакций, приведших к досрочному прекращению курса. **Заключение.** ТМС в лечении детей с нарушениями речевого развития является неинвазивным и безопасным методом. В исследовании были продемонстрированы возможности эффективного применения методики в области персонализированного лечения детей с нарушениями речевого и когнитивного развития.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, дисфазия развития, расстройства речи, нарушение когнитивного развития, дети

Для цитирования: Нестерова Ю.В., Каркашадзе Г.А., Яцык Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Бушуева Д.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А., Сергеева Н.Е., Садиллоева С.Х., Куракина М.А., Казанцева Ю.Е., Поваляева И.А., Ульякина Н.А., Салимгареева Т.А., Сергиенко Н.С., Мещерякова О.Д., Алтунин В.В., Леонова Е.В., Зиброва Е.С. Лечение детей с расстройствами речи с применением транскраниальной магнитной стимуляции: нерандомизированное контролируемое исследование. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(5):380–393. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2466>

ОБОСНОВАНИЕ

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — это неинвазивная стимуляция головного мозга, которая применяется с исследовательскими и диагностическими целями, а также как один из методов нейромодуляции для лечения ряда болезней [1, 2]. При ТМС колеблющееся экстракраниальное магнитное поле, направленно действующее на локальный участок коры мозга, индуцирует внутричерепные электрические токи, вызывая электрическое возбуждение нейронов. Именно с непосредственным возбуждением нейронов и направленной активацией локальных зон коры, вовлеченных в патологический процесс, связан особый эффект метода [3–6]. Быстро растущий объем исследований свидетельствует о полезности ТМС как ценного инструмента для изучения нормальной нейрофизиологии, доказаны безопасность и эффективность применения стимуляции в клинических условиях для некоторых психоневрологических состояний, когда повторяющаяся или ритмическая ТМС используются для повышения или снижения региональной кортикальной возбудимости и распределенной активности в конкретных сетях мозга [7, 8]. В частности, заслуживающие доверия крупные рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования показали эффективность ТМС в лечении большого депрессивного

расстройства, мигрени и обсессивно-компульсивного расстройства у взрослых [9, 10].

Таким образом, ТМС является передовой научной разработкой неинвазивного лечения неврологических заболеваний и, в отличие от многих физиотерапевтических методов, используемых в традиционной отечественной практике, официально признана методикой, обладающей доказательной базой и одобрена к применению регулирующими органами ведущих североамериканских и западноевропейских стран при отдельных патологических состояниях [11, 12]. В связи с этим технология ТМС головного мозга в настоящее время находится в стадии активного исследования в детской неврологии и психиатрии, особенно при расстройствах, когда фокальная корковая недостаточная или избыточная активация являются частью патофизиологии [10, 13, 14]. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют говорить о большом потенциале ТМС в лечении когнитивно-поведенческих и других патологических состояний у детей [15].

Однако если во взрослой популяции положительное влияние ТМС у лиц с когнитивными и поведенческими расстройствами подтверждено относительно многочисленными, в том числе рандомизированными, исследованиями, то в педиатрической популяции наблюдается явный недостаток клинических испытаний. Анализ лите-

Julia V. Nesterova¹, George A. Karkashadze¹, Leonid M. Yatsik¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Daria A. Bushueva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Natalia E. Sergeeva¹, Safarbegim H. Sadilloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Julia E. Kazanceva¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Nadezhda A. Ulkina¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Natalia S. Sergienko¹, Oksana D. Mescheryakova¹, Viktor V. Altunin¹, Elizaveta V. Leonova¹, Elena S. Zibrova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Management of Children with Speech Disorders via Transcranial Magnetic Stimulation: Non-Randomized Controlled Study

Background. Speech development impairment is urgent and common problem in pediatric neurology. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one of the promising treatment variants for children with speech disorders. **Objective.** The aim of the study is to evaluate efficacy and safety of the developed approaches to TMS usage in the management of children with speech disorders. **Methods.** It was non-randomized controlled study. It included 46 children with speech disorders aged from 3 to 6.5 years. All children were divided into two groups comparable by gender and age: 26 children of the treatment group received TMS course, 20 children of the control group received treatment with hopantenic acid. All patients with speech disorders underwent psychological and pedagogical evaluation of speech and cognitive development, electroencephalography (EEG) before and after treatment. Moreover, comparative analysis of TMS and nootropic therapy efficacy was carried out. Specialized examination of speech and cognitive development was also performed via E.A. Strebeleva method for psychological and pedagogical diagnosis of children development. Furthermore, we carried out side reactions / adverse events registration according to patients and/or their parents complaints confirmed by physical examination, patient's behavior observation, data from specially developed questionnaire for assessing child's behavior and well-being (filled up by parents). Finally, we evaluated brain bioelectric activity recorded by EEG. **Results.** The study results have shown that it is possible to achieve significant positive dynamics in cognitive and speech development in preschool children with speech disorders in both groups (TMS course and medical treatment). But hereby, TMS treatment has demonstrated significantly higher positive dynamics in two out of the three evaluated parameters. There were no cases of adverse events in TMS group leading to early course discontinuation. **Conclusion.** TMS is non-invasive and safe method for treatment of children with speech disorders. This study has demonstrated the efficacy of the method in the field of personalized management of children with impaired speech and cognitive development.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, developmental dysphasia, speech disorders, cognitive impairments, children

For citation: Nesterova Julia V., Karkashadze George A., Yatsik Leonid M., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Bushueva Daria A., Gogberashvili Tinatin Yu., Konstantinidi Tatiana A., Sergeeva Natalia E., Sadilloeva Safarbegim H., Kurakina Marina A., Kazanceva Julia E., Povalyaeva Inessa A., Ulkina Nadezhda A., Salimgareeva Tatiana A., Sergienko Natalia S., Mescheryakova Oksana D., Altunin Viktor V., Leonova Elizaveta V., Zibrova Elena S. Management of Children with Speech Disorders via Transcranial Magnetic Stimulation: Non-Randomized Controlled Study. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):380–393. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2466>

ратурных данных показал, что в мировом масштабе среди работ, посвященных применению ТМС в педиатрии, на 01.01.2022 23 исследования касались аутизма, 11 — эпилепсий, 8 — генерализованных тиков, 3 — синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, 2 — детского церебрального паралича. По применению метода ТМС в лечении речевых расстройств у детей подобных публикаций не обнаружено, хотя известно, что эти состояния также находятся в фокусе внимания зарубежных коллег-исследователей.

Между тем, по общемировым данным, распространенность нарушений речи у детей очень высока и достигает 7–10%. Нарушения речи ограничивают коммуникативные возможности, формируя личностную неполноценность ребенка, в будущем — взрослого. Ущерб от речевых расстройств у детей не ограничивается рамками личности пациента и его семьи, а затрагивает интересы общества и государства в целом [8, 16].

Многолетний клинический опыт показывает, что при отсутствии в дошкольном возрасте как лечения, так и адаптационных мероприятий у таких детей формируются социальная дезадаптация и изоляция, а также дальнейшее развитие расстройства личности и поведения. Как правило, речевые и психоэмоциональные нарушения поддаются коррекции, успех которой в большой степени зависит от своевременно установленного точного первоначального диагноза и выбранной терапевтической схемы. При этом в ряде случаев высокий уровень пластичности головного мозга у детей позволяет полностью преодолеть патологические изменения.

Именно аппаратные методы неинвазивного воздействия физическими факторами относят к перспективным резервам повышения эффективности помощи детям с речевыми расстройствами. Учитывая многообещающие результаты применения ТМС у взрослых неврологических и психиатрических пациентов, особый интерес вызвало изучение возможностей ТМС в лечении расстройств речи у детей. Необходимо отметить, что в нашей стране в отдельных центрах ТМС используется для лечения речевых расстройств у детей, но их работа лишена опоры на опубликованные результаты исследований с достоверной доказательной базой. Отмечая вклад отечественных авторов-первопроходцев, сообщивших о внедрении методики в детскую неврологическую практику, следует отметить, что первые единичные публикации содержат результаты исследований, не полностью соответствующие критериям доказательности [17, 18]. В связи с этим имеется необходимость развить научные исследования в данном направлении с целью усилить доказательную базу и способствовать консолидации и стандартизации лечебных подходов к лечению указанных состояний у детей.

С учетом вышеизложенного было запланировано и проведено исследование эффективности и безопасности подходов к применению ТМС у пациентов детского возраста с нарушениями речевого развития.

Цель исследования

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности разработанных подходов к применению ТМС в лечении детей с расстройствами речи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование относится к нерандомизированным контролируемым. В исследование включали детей,

родители которых обращались за специализированной помощью к детскому неврологу в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (Москва). Диагностические процедуры и медицинские вмешательства проводились с 01.09.2019 по 01.09.2022. По результатам осмотра неврологом родителям детей, подходящих под критерии включения, предлагалось получение ребенком одного из двух видов медицинских вмешательств (основного изучаемого и сравниваемого). Основное медицинское вмешательство (ТМС) проводилось в том же центре. Сравнимое медицинское вмешательство заключалось в приеме медикамента, назначенного врачом-неврологом, под контролем родителя (законного представителя) в обозначенное время вне зависимости от места нахождения ребенка. Выбор медицинского вмешательства осуществлялся врачом-неврологом на основании сообщаемых законным представителем ребенка данных об отдаленности места проживания ребенка от места проведения ТМС: при транспортной доступности не более 40 мин до места проведения процедуры законному представителю предлагалось включение ребенка в группу основного медицинского вмешательства (далее — основная группа), при транспортной доступности, превышающей 40 мин, и наличии дополнительного критерия (см. ниже) предлагалось включение в группу сравниваемого медицинского вмешательства (далее — группа сравнения). Формально выбор медицинского вмешательства не соответствовал требованиям рандомизации, хотя в определенной степени носил случайный характер для врача и родителя. В случае получения согласия родителя на участие ребенка в исследовании назначалось предварительное обследование, которое включало ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч), общий клинический анализ крови, осмотр педиатра (после получения результата общего анализа крови), повторный осмотр невролога. На основании полученных данных врачом-неврологом по согласованию с ответственным исследователем принималось решение о включении ребенка в исследование. После включения в исследование все участники осматривались логопедом с целью оценки речевого и когнитивного статусов. Длительность медицинских вмешательств составляла от 4 до 6 нед для основной группы и 6 нед для группы сравнения. В течение 1 нед после завершения медицинских вмешательств проводилось контрольное обследование, которое включало ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч), осмотр педиатра, контрольное тестирование логопедом и осмотр невролога.

Критерии соответствия

Критерии включения в основную и сравнительную группы:

- 1) возраст ребенка от 3 до 6,5 лет;
- 2) наличие расстройства речи в структуре одного из верифицированных диагнозов дисфазии развития, устанавливаемых по критериям МКБ-10 (критерий определялся в ходе осмотра неврологом);
- 3) отсутствие тяжелых инвалидизирующих психических, неврологических и соматических заболеваний (критерий определялся по результатам осмотра неврологом);
- 4) наличие коррекционных психолого-педагогических, логопедических занятий (критерий устанавливался на основании информации, предоставленной родителями);
- 5) наличие подписанного родителями информированного согласия.

Дополнительный критерий включения в основную группу: транспортная доступность от места проживания ребенка до места проведения ТМС, не превышающая 40 мин.

Дополнительный критерий включения в группу сравнения:

- 1) отсутствие приема гопантевой кислоты в течение как минимум 6 мес, предшествующих началу медицинского вмешательства;
- 2) отсутствие приема другого ноотропного препарата в течение как минимум 2 мес, предшествующих началу медицинского вмешательства.

Критерии исключения из основной и сравнительной групп:

- 1) эпилепсия;
- 2) эпилептическая активность на ЭЭГ;
- 3) острая стадия черепно-мозговой травмы;
- 4) нейродегенеративные заболевания;
- 5) нейрометаболические заболевания;
- 6) обострения хронических заболеваний ЦНС;
- 7) острые инфекционно-воспалительные заболевания, включая недельный период после выздоровления;
- 8) обострения аллергических заболеваний, включая недельный период после выздоровления;
- 9) обострения хронических соматических заболеваний, включая недельный период после выздоровления.

Критерии исключения 1–6 устанавливались по результатам осмотра неврологом, в том числе критерий 2 — неврологом на основании данных ЭЭГ (регистрация эпилептической активности на ЭЭГ). Критерии невключения 7–9 устанавливались педиатром, в том числе на основании результатов общего клинического анализа крови. Критерии невключения соответствуют противопоказаниям к ТМС.

Условия проведения

Исследование проведено в Научно-исследовательском институте педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Российская Федерация, г. Москва.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 01.09.2020 по 01.10.2022, включение в исследование продолжалось с 01.09.2020 по 01.07.2022. Наблюдение за пациентами в рамках исследования продолжалось в течение 5–7 нед и прекращалось по завершении контрольного обследования в конечной точке исследования. Все пациенты — участники исследования по завершении исследования продолжают наблюдаться у неврологов в центре.

Описание медицинского вмешательства

Методология ТМС, использованная в основной группе, является лечебной технологией ТМС согласно разработанным авторским коллективом подходам к ее адаптации и применению у детей с речевыми расстройствами. В связи с новаторским содержанием данная технология освещается более подробно.

На основании комплекса педиатрических исследований непосредственно перед началом процедуры (не более 3 дней), неврологического осмотра (в течение недели до начала терапии), оценки результатов текущей

ЭЭГ (за последний месяц), данных специализированного обследования логопедом и нейропсихологом (в течение 2 нед перед началом терапии) специалистом-неврологом устанавливается диагноз, определяются показания/противопоказания к применению ТМС.

Врач информирует родителей о технологии ТМС, механизмах и принципах терапевтического воздействия, ожидаемых эффектах и возможных нежелательных явлениях. Процедура осуществляется неврологом, непосредственно принимающим участие в лечении, и включает предоставление исчерпывающей информации в виде специально разработанной информационной брошюры пациента.

Родителям выдается специально разработанная памятка, где содержится общая информация о ТМС, предпроцедурных условиях, особенностях процедуры, взаимодействии с врачом.

Предпроцедурные условия включают следующее:

- к началу лечебного воздействия ребенок не должен быть в истощенном физическом и психическом самочувствии, голодным;
- необходимо отказаться от возбуждающих игр, просмотра электронных экранов непосредственно перед процедурой;
- время, затраченное на передвижение ребенка к месту лечения, не должно превышать 1 ч в условиях легкового автомобиля, 40 мин в условиях общественного транспорта в сидячем положении, 30 мин в условиях пешего передвижения;
- воздействие осуществляется при отсутствии признаков острой респираторной инфекции.

Необходимо соблюдать меры профилактики обострения хронических заболеваний и острых инфекционных болезней, а также аллергии в период лечения. При обострении хронического процесса или развитии острого состояния лечение прерывается и возобновляется не ранее чем через неделю от момента полного выздоровления ребенка.

Рекомендуется проводить курс ТМС на фоне коррекционных психолого-логопедических занятий в привычном для ребенка режиме или специально по месту прохождения курса ТМС.

По результатам консилиума с логопедом/нейропсихологом специалист-невролог или нейропсихолог составляет индивидуальную карту когнитивных нарушений, которая содержит данные о нарушенных функциях, их выраженности и топической локализации. На ее основании врач-невролог определяет топическую зону функциональных нарушений, которая станет основным объектом стимуляции.

Определение количества процедур и изменения протокола (режим, частота (Гц), мощность, зоны стимуляции) осуществляются персонализированно на основании индивидуального ответа на терапию. Верхний порог интенсивности стимуляции ограничен процентом от вызванного минимального порога моторного ответа и у каждого ребенка определяется отдельно перед процедурой, мощность амплитуды лечебного воздействия зависит от мощности аппарата.

Индивидуальность лечения включает наращивание частоты и мощности воздействия до определенных пределов (максимальная частота — 5 Гц, максимальная мощность — 30% от мощности стимулятора). В случае появления субклинических признаков перевозбуждения (поведение, сон) по отчетам родителей и наблюдениям специалистов, вовлеченных в процесс лечения, происходит снижение мощности воздействия до предыдущей

комфортной для переносимости (на шаг в 5% от мощности стимулятора) ступени. Подобный подход называется подбором интенсивности воздействия под клиническим контролем. Таким же образом в случае появления после 10-й процедуры и позже признаков перевозбуждения или других симптомов, которые можно связать с кумулятивным эффектом лечения, курс ТМС прекращается и считается завершенным. Частота процедур стабильная — 3 раза в неделю. Общее количество процедур — не более 15. Вся представленная методология разрабатывалась для применения на магнитном стимуляторе MagPro R30 (MagVenture, Дания).

Одним из внедренных подходов является формат использования ТМС, который мы обозначаем «ТМС+». В этом формате в момент процедуры ТМС в перерывах между стимуляционными сессиями ребенку предлагается выполнение сложных для его уровня развития когнитивных задач, задействующих при их выполнении те зоны мозга, которые непосредственно являются объектом стимуляции. Когнитивные задачи предъявляет логопед-дефектолог или нейропсихолог, предварительно ознакомленный с планом стимуляции корковых зон. Если данный специалист не участвовал в предварительной диагностике, он должен провести предварительное обследование ребенка с целью ознакомления с его текущим когнитивным статусом. Проведение ТМС+ не подразумевает исключения использовавшихся ранее или назначенных впервые коррекционно-развивающих занятий со специалистами.

Все процедуры ТМС проводит врач-невролог.

Анатомические ориентиры при ТМС фиксируются с помощью системы расположения ЭЭГ-электродов «10–20». Перед проведением ТМС обязательно проводится диагностика кортикоспинального (пирамидного) пути для мышц рук, что подразумевает определение минимальной силы индукции для стимуляции нейронов, при которой в мышечных тканях возникает моторный ответ, — минимального порога моторного ответа. В целях безопасности амплитуда лечебного выбора не должна превышать 80% от вызванного минимального порога моторного ответа. При этом учитывается, что у пациентов с нарушениями речевого развития проведение импульса по кортикоспинальному пути часто замедлено по сравнению со здоровыми детьми (обусловлено возможным замедлением миелинизации двигательных проводящих путей). Стимуляция начинается с низких частот и далее — по результатам наблюдения за состоянием ребенка, при условии хорошей переносимости — переводится к высокочастотной (5 Гц) ритмической ТМС, которая оказывает максимальное стимулирующее воздействие на неполноценно функционирующие зоны, амплитуда выбора начинается с низких показателей от 10% и повышается до амплитуды лечебного выбора 20–30% от мощности стимулятора.

С учетом особенностей дошкольного детского возраста (неусидчивость) применяется режим интермиттирующей стимуляции тета-волнами (theta burst stimulation; TBS), который позволяет сократить время процедуры. Также преимуществом протокола TBS является возможность вызывать более долговременные и более устойчивые изменения активности корковых нейронов.

Воздействие стимулирующего влияния начинается с правого (субдоминантного) полушария для активации коры головного мозга в области правой дорсолатеральной префронтальной коры. Далее стимулируется зона Брока (при нарушении экспрессивной речи) и/или зона Вернике (при нарушении импрессивной речи) в левом

полушарии, затем — правополушарные центры экспрессивной (нижняя лобная извилина) и/или импрессивной (верхняя височная извилина) речи, так как у детей дошкольного возраста в формировании речи принимают участие оба полушария.

Интенсивность стимуляции речевых зон определяется предложенной и использованной технологией дифференцированной полисимметричной билатеральной стимуляции (ДПБС). Основные принципы ДПБС:

- 1) стимуляция как право-, так и левополушарных центров речи у всех детей — билатеральность стимуляции;
- 2) равномерность или преобладание интенсивности стимуляции речевых зон одного полушария над зонами другого полушария, что определяют индивидуально — дифференцированная полиинтенсивная (равномерная или неравномерная) билатеральность.

В структуре дефекта у ребенка выявляются или преимущественно право-, или левополушарный дефициты, или оба дефицита одновременно. Это обосновывает соответствующие акценты в выборе стороны стимуляции. Также в условиях повреждения головного мозга происходит перераспределение функциональной нагрузки между компонентами речевого развития. За счет нейропластичности головного мозга процессы активации зон речевой активности перемещаются на сохранные участки. С помощью ТМС возможно максимально воздействовать на нейропластические процессы, обеспечивающие функциональную реорганизацию поврежденной сети и компенсацию речевого дефицита. В норме эти зоны являются менее активными, но в тех случаях, когда происходит повреждение основных речевых зон в доминантном полушарии, данные отделы активируются. Чем грубей и ограниченной поражение, тем больше следует рассчитывать на использование сохранных зон противоположного полушария. Характер полисимметричности стимуляции в каждом конкретном случае определяется на основании учета комбинации двух факторов.

1. Возраст: у детей до 3,5 лет преимущественно стимуляция правополушарных центров речи, у детей от 3,5 до 5,5 лет — равномерность, у детей старше 5,5 лет — преимущественно левополушарная стимуляция.

2. Структура речевого дефекта: при преимущественно правополушарном дефекте — стимуляция преимущественно правополушарных речевых зон, при преимущественно левополушарном дефекте — стимуляция преимущественно левополушарных речевых зон, при равномерном дефекте — равномерная стимуляция.

Дополнительно при нарушении процессов мышления добавляется стимуляция префронтальных лобных отделов, при нарушении зрительно-пространственного восприятия — стимуляция области соединения височной, теменной и затылочной долей левого полушария. В табл. 1 представлен индивидуальный протокол терапии ТМС, включающий сведения о частоте, амплитуде, режиме стимуляции каждой зоны мозга, который заполняется врачом на каждую процедуру воздействия.

С целью поддержания метаболизма активирующихся нейронов на высоком уровне и для предотвращения истощения в условиях стимуляции в ходе процедуры проводилась дотация углеводов — обязательное питье ребенком сахаросодержащего напитка (сладкая вода, сладкий сок) в середине процедуры.

В рамках данной работы длительность процедуры индивидуально варьировала от 20 до 40 мин (в зависимости от возраста и персонализированного протокола лечения), количество сессий в рамках одной процедуры колебалось от 4 до 5, общее количество процедур ТМС

Таблица 1. Протокол проведения ТМС ребенку с нарушением экспрессивной и/или импрессивной речи**Table 1.** TMS protocol for a child with expressive and/or impulsive speech impairments

Зона воздействия	Частота воздействия, Гц	Количество импульсов в пачке	Количество пачек	Интервал между пачками импульсов, с	Мощность воздействия по отношению к мощности стимулятора, %
ПДЛПК	0,5–5	10–15	15–20	3–8	20–35
ЛДЛПК	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Зона Брока слева	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Зона Вернике слева	3–5	10–15	15–20	5–8	25–35
Нижняя лобная извилина справа	3–5	10–15	15–20	5–8	25–30
Верхняя височная извилина справа	3–5	10–15	15–20	5–8	25–30

Примечание. ПДЛПК — правая дорсолатеральная префронтальная кора; ЛДЛПК — левая дорсолатеральная префронтальная кора.

Note. RDLPC (ПДЛПК) — right dorsolateral prefrontal cortex; LDLPFC (ЛДЛПК) — left dorsolateral prefrontal cortex.

варьировало от 10 до 15 до максимальной интенсивности под клиническим контролем — индивидуально для каждого пациента.

Переносимость ТМС оценивается:

1) врачом непосредственно в ходе процедуры воздействия;

2) по данным специально разработанного индивидуального дневника самочувствия и поведения ребенка, заполняемого родителем самостоятельно к предъявлению перед каждой процедурой.

В течение 1-й нед после завершения курса ТМС ребенок повторно осматривается специалистом (психолог, логопед), проводившим первичное обследование, с целью фиксации динамики в когнитивном, включая речевое, развитии. Особенностью применяемой технологии является видеофиксация первичного и финального обследований ребенка логопедом/нейропсихологом, что способствует дополнительной объективизации доказательной базы в случае возможных разногласий с родителями в оценке эффективности лечения.

Условия досрочного прекращения лечения ТМС:

- необратимые/некупируемые нежелательные явления, имеющие причинно-следственную связь с медицинским вмешательством;
- длительные некупируемые обострения хронического соматического процесса или острые заболевания, включая респираторные инфекции.

Методология сравнительной группы

В сравнительной группе проводился прием ноотропного препарата (гопантевая кислота) в виде таблеток, начиная с 0,25–0,5 г/сут, с постепенным повышением дозы в течение 7 дней до максимальной терапевтической (0,75–1,0 г/сут) и постепенным снижением дозировки до 0,25–0,5 г/сут в течение 7 дней. Общая длительность курса — 6 нед. Прием препарата в виде таблеток 2 раза в день: через 20–30 мин после еды, утром и днем до 17:00.

Условия досрочного прекращения терапии гопантевой кислотой:

- необратимые/некупируемые нежелательные явления, имеющие причинно-следственную связь с медицинским вмешательством.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования является оценка показателей функции речевого и когнитивного развития.

Дополнительные исходы исследования

К дополнительным точкам исследования относили показатели биоэлектрической активности мозга.

Анализ в подгруппах

Не проводился.

Методы регистрации исходов

Показатели функции речевого и когнитивного развития оценивались:

1) методом психолого-педагогической диагностики развития детей по Е.А. Стребелевой с оценкой познавательно-речевого развития в баллах [19] — проводилась логопедом;

2) регистрацией в ходе диагностического логопедического обследования показателя среднего количества слов во фразе (п), показателя доли правильно артикулируемых слов во фразе (%). Для этих оценок в случае необходимости дополнительно использовалась видеозапись обследования.

Показатели биоэлектрической активности мозга определялись путем оценки амплитудно-частотных характеристик и зонального распределения биоэлектрической активности мозга по результатам ЭЭГ бодрствования и дневного сна (2 ч). Оценка проводилась врачом функциональной диагностики по стандартизированной методике [20].

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ ЦКБ РАН, протокол № 141 от 28.02.2020.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Для оценки межгрупповых различий между частотами качественных показателей между группами использовался критерий хи-квадрат Пирсона и точный двусторонний критерий Фишера, для оценки межгрупповых различий количественных показателей — U-критерий Манна – Уитни. Для оценки различий между параметрами до и после лечения использовался критерий

Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В основную группу включены 26 участников, распределение по полу — 12 мальчиков и 14 девочек, средний возраст составил $5,5 \pm 1,2$ года.

В группу сравнения включены 20 человек, из них 13 мальчиков и 7 девочек, средний возраст составил $5,2 \pm 0,9$ года.

Структура распределения речевых диагнозов в обеих группах представлена в табл. 2.

Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту, структуре речевых диагнозов, неврологическому и соматическому статусам (табл. 3).

Познавательное и речевое развитие, а также среднее количество правильно артикулируемых фраз было несколько выше в основной группе ($p < 0,05$), представлено в табл. 4.

Патологические отклонения при ЭЭГ регистрировались примерно с одинаковой достоверно не различающейся частотой (табл. 5).

Основные результаты исследования

В обеих группах была достигнута достоверно значимая положительная динамика по всем параметрам познавательного и речевого развития (табл. 6). В основной группе положительная динамика по познавательно-речевому развитию составила 15,4% от исходного уровня (в группе сравнения — 10,3%), по среднему коли-

честву слов во фразе — 74,1% (в группе сравнения — 48,9%), по доле правильно артикулируемых слов во фразе — 27,9% (в группе сравнения — 50%). Результаты сравнительного анализа клинической динамики в двух группах представлены на рис. 1–3.

Таким образом, в основной группе положительная динамика по общему познавательно-речевому развитию и среднему количеству слов во фразе была достоверно выше, чем в группе сравнения. По динамике доли правильно артикулируемых фраз достоверных различий между группами не выявлено.

Дополнительные результаты исследования

Изменения биоэлектрической активности мозга регистрировались у 34,6% участников основной группы; при этом у 19,2% изменения на ЭЭГ редуцировались после курса лечения (табл. 7).

Нежелательные явления

Все зарегистрированные нежелательные явления представлены ниже в табл. 8 и 9.

В обеих группах не зафиксировано нежелательных реакций, по причине которых были прерваны курсы медицинских вмешательств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали, что у детей дошкольного возраста с расстройствами речи — как при лечении с помощью ТМС, так и при традиционном медикаментозном лечении — достигается достоверная

Таблица 2. Характеристика участников в зависимости от речевого диагноза

Table 2. Characteristics of participants by speech disorders

Группы	Основная		Сравнительная		p
	n	%	n	%	
Дисфазия развития (расстройство экспрессивной речи)	16	61,5	11	55	0,655
Дисфазия развития (расстройство рецептивной речи)	10	38,5	9	45	

Таблица 3. Характеристика неврологического и соматического статусов участников

Table 3. Characteristics of participants' neurological and somatic statuses

Группы	Основная		Сравнительная		p для различий между частотой признаков в группах
	n	%	n	%	
Крупная моторная неловкость	9	34,6	7	35	0,978
Мелкая моторная неловкость	10	38,5	7	35	0,809
Грубые очаговые/генерализованные изменения в неврологическом статусе	0	0	0	0	1
Хронический аллергический ринит и атопический дерматит	3	11,5	2	10	0,868

Таблица 4. Характеристика исходных параметров познавательного и речевого развития

Table 4. Characteristics of cognitive and speech development initial parameters

Параметры развития	Основная группа $\pm$ стандартное отклонение	Группа сравнения $\pm$ стандартное отклонение	p
Познавательное и речевое развитие по Стребелевой, баллы	$28,73 \pm 4,91$	$25,70 \pm 2,68$	0,005
Среднее количество слов во фразе, n	$2,81 \pm 1,20$	$2,35 \pm 0,88$	0,155
Доля правильно артикулируемых слов во фразе, n	$46,73 \pm 19,64$	$30,5 \pm 15,55$	0,003

Таблица 5. Характеристика исходной биоэлектрической активности мозга (частота патологических коррелятов в группах)
Table 5. Characteristics of baseline brain bioelectric activity (incidence of pathological correlates in groups)

Параметры биоэлектрической активности мозга	Основная группа		Группа сравнения		p для различий между частотой признаков в группах
	n	%	n	%	
Нерегулярность альфа-ритма	4	15,6	2	10,0	0,868
Представленность медленноволновой активности	3	11,5	1	5,0	0,435
Сглаженность зональных различий	3	11,5	1	5,0	0,435
Увеличение амплитуды и индекса сонных веретен	2	7,7	1	5,0	0,714
Наличие вспышек тета-волн	1	3,9	1	5,0	0,849
Снижение усвоения ритмической фотостимуляции	1	3,9	1	5,0	0,849

Таблица 6. Динамика параметров познавательного и речевого развития в исследуемых группах
Table 6. Dynamics of cognitive and speech development parameters in study groups

Баллы	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения ± стандартное отклонение	После лечения ± стандартное отклонение	p	До лечения ± стандартное отклонение	После лечения ± стандартное отклонение	p
Оценка познавательного и речевого развития по Стребелевой, баллы	28,73 ± 4,91	33,15 ± 4,22	< 0,001	25,7 ± 2,7	28,35 ± 3,06	< 0,001
Среднее количество слов во фразе, n	2,70 ± 1,30	4,70 ± 1,35	< 0,001	2,35 ± 0,88	3,50 ± 0,85	< 0,001
Доля правильно артикулируемых слов во фразе, %	46,73 ± 19,64	59,81 ± 16,76	< 0,001	30,5 ± 15,55	45,75 ± 11,73	< 0,001

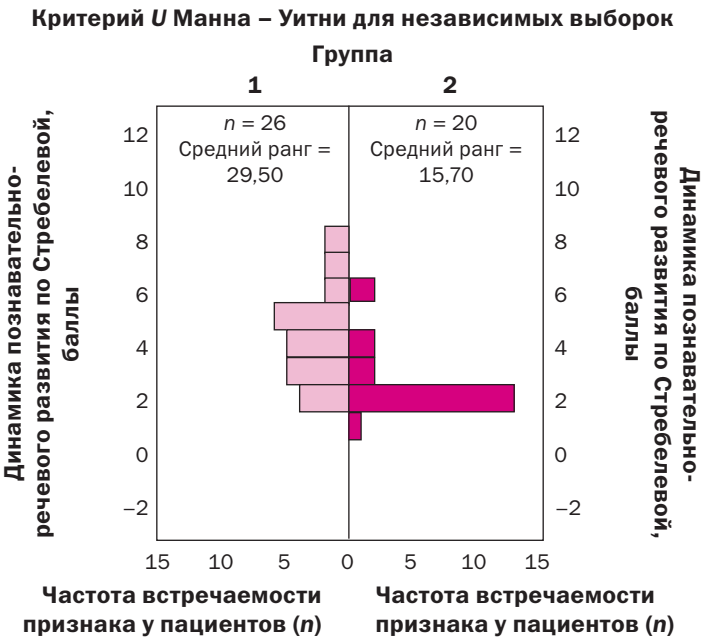


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики параметров познавательного и речевого развития между участниками двух групп (по Е.А. Стребелевой)
Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика познавательно-речевого развития составила +15,4% в основной группе и +10,3% в группе сравнения (U-критерий Манна – Уитни = 104,0; p < 0,001).
Fig. 1. Comparative analysis of dynamics of cognitive and speech development parameters between the participants of both groups (according to E.A. Strebeleva)
Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics of cognitive and speech development was +15.4% in the treatment group and +10.3% in the control group (Mann – Whitney U test = 104.0; p < 0,001).

Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок

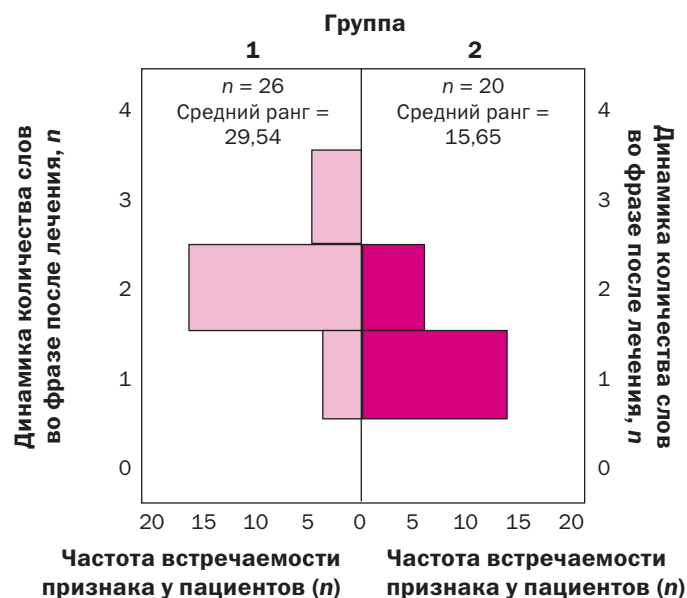


Рис. 2. Динамика среднего количества слов во фразе после лечения

Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика среднего количества слов во фразе составила +74,1% в основной группе против +48,9% в группе сравнения (U-критерий Манна – Уитни = 103,0; $p < 0,001$).

Fig. 2. Dynamics of mean number of words in the phrase after treatment

Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics of mean number of words in the phrase was +74.1% in the treatment group and +48.9% in the control group (Mann – Whitney U test = 103.0; $p < 0,001$).

Критерий U Манна – Уитни для независимых выборок

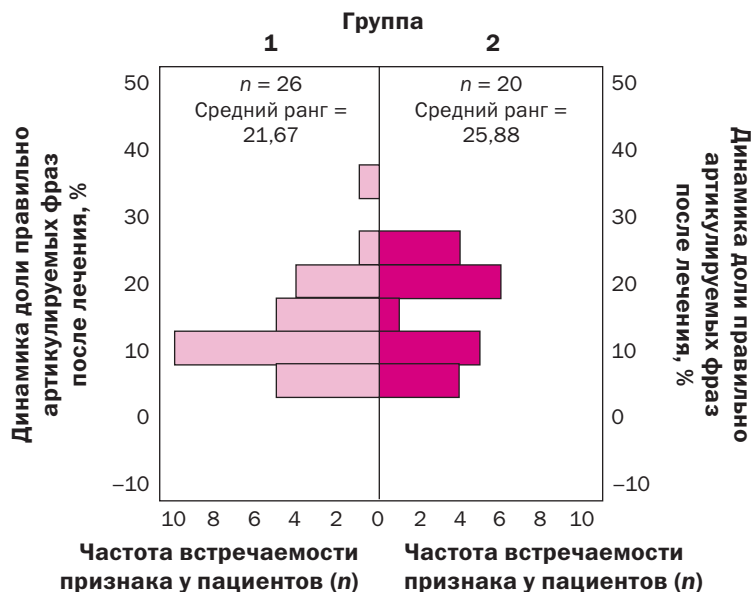


Рис. 3. Динамика доли правильно артикулируемых фраз после лечения

Примечание. Группа 1 — основная, группа 2 — сравнения. Динамика доли правильно артикулируемых фраз в основной группе составила +27,9%, а в группе сравнения — +50% (U-критерий Манна – Уитни = 307,5; $p = 0,279$).

Fig. 3. Dynamics in ratio of correctly articulated phrases after treatment

Note. Group 1 — treatment, group 2 — control. Dynamics in ratio of correctly articulated phrases in the treatment group was +27.9%, and in the control group — +50% (Mann – Whitney U test = 307.5; $p = 0,279$).

положительная динамика в познавательном и речевом развитии, но при лечении с применением ТМС положительная динамика достоверно выше по двум из трех оцениваемых параметров. Ни в одном случае при лечении ТМС не зафиксировано нежелательных реакций, приведших к досрочному прекращению курса.

Обсуждение основного результата исследования

Это первое исследование, в котором с позиций доказательной медицины изучается эффективность и безо-

пасность применения ТМС у детей с расстройствами речи. В практике отечественной педиатрии все более расширяющееся применение ТМС при данной патологии в различных центрах осуществляется без опоры на опубликованную (в России и за рубежом) доказательную базу. В связи с этим главная ценность данной работы заключается в факте апробации с доказательных позиций разработанных подходов к лечению расстройств речи у детей младшего школьного возраста с помощью ТМС. Небольшие по размеру выборки могли

Таблица 7. Сравнительная характеристика изменений на ЭЭГ у детей двух групп**Table 7.** Comparative characteristics of EEG changes in children of both groups

Паталогические изменения на ЭЭГ	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходные изменения	После лечения	p	Исходные изменения	После лечения	p
Нерегулярность альфа-ритма, частота (%)	15,6	11,5	0,317	10,0	5,0	0,317
Представленность медленноволновой активности, частота (%)	11,5	3,9	0,157	5,0	5,0	1,0
Выраженность зональных различий, частота (%)	11,5	3,9	0,157	5,0	5,0	1,0
Увеличение амплитуды и индекса сонных веретен, частота (%)	7,7	0	0,157	5,0	5,0	1,0
Наличие вспышек тета-волн, частота (%)	3,9	3,9	1,0	5,0	5,0	1,0
Снижение усвоения ритмической фотостимуляции, частота (%)	3,9	3,9	1,0	5,0	0	0,317
Эпилептическая активность при ЭЭГ	0	0	1,0	0	0	1,0

Таблица 8. Безопасность и переносимость лечения в основной группе**Table 8.** Treatment safety and acceptability in the treatment group

Нежелательное явление	№	Краткое описание случая	Исход	Общее количество реакций	Прерванные курсы лечения
Головная боль (ГБ)	1	Мальчик 6 лет, ГБ возникла через 2 ч после 7-го сеанса ТМС. Ранее головная боль у ребенка не фиксировалась	Купирование головной боли самостоятельно	2	0
	2	Девочка 5 лет, приступ интенсивной ГБ через 1 ч после 5-го сеанса ТМС. Ранее головная боль у ребенка не фиксировалась	Купирование симптоматики после однократного приема ибупрофена из расчета 10 мг/кг		
Повышенное возбуждение	1	Мальчик 5,5 лет, после 6-го сеанса ТМС возникло перевозбуждение, гиперактивное поведение	Уменьшена сила стимуляции ТМС, поведение вернулось к исходному уровню	3	0
	2	Девочка 5 лет, после 10-го сеанса ТМС родители отметили перевозбуждение и гиперактивность в вечернее время	Уменьшена сила стимуляции ТМС, поведение вернулось к исходному уровню		
	3	Мальчик 3,5 лет, после 8-го сеанса ТМС отмечены более выраженное, чем обычно, гиперактивное поведение, избыточная речевая продукция	Уменьшена сила стимуляции ТМС, симптоматика стала менее выраженной		
Повышенная утомляемость	1	Мальчик 6 лет, появление симптомов после 11-го сеанса ТМС	Купирование симптоматики самостоятельно после завершения курса лечения	2	0
	2	Мальчик 5,5 лет, появление симптоматики после 10-го сеанса ТМС	Купирование симптоматики самостоятельно после завершения курса лечения		

Таблица 9. Безопасность и переносимость лечения в группе сравнения**Table 9.** Treatment safety and acceptability in the control group

Нежелательное явление	№	Краткое описание случая	Исход	Общее количество реакций	Прерванные курсы лечения
Боли в животе	1	Мальчик 6 лет, возникновение симптомов на 3-й нед приема препарата	Прекращение симптомов после снижения дозировки	1	0
Повышенное возбуждение	1	Мальчик 5 лет, возникновение симптомов в конце курса приема препарата	Купирование самостоятельно после завершения курса лечения	1	0

ограничить исследователей в достижении статистически достоверных результатов. Несмотря на это, результаты продемонстрировали, что разработанные подходы к лечению ТМС расстройств речи у детей не только не уступают в эффективности, но и превосходят по ряду параметров традиционное медикаментозное лечение.

Не было получено достоверных различий между динамикой четкости артикуляции слов в двух группах. Нечеткость звукопроизношения (дизартрия) связана с кинестетическими нарушениями и нарушением центральной иннервации моторной части артикуляции — функциями, топически представленными в постцентральной извилине теменной доли и прецентральной извилине лобной доли первичными корковыми центрами речи, которые не являлись приоритетными мишенями стимуляции. К тому же, в рамках ТМС+ ребенку не проводился логопедический массаж. Разработанные подходы были акцентированы на активации вторичных и третичных корковых центров организации устной и слуховой речи и зон, связанных с мышлением, контролем исполнительных функций и зрительно-пространственным восприятием. Этот подход включал стимуляцию соответствующих зон мозга и предъявление заданий на познавательно-речевые навыки в рамках программы ТМС+. Нацеленность разработанного подхода на более высокие уровни организации речи и сопутствующие когнитивные процессы могла стать причиной того, что положительный эффект в отношении четкости артикуляции в группе лечения ТМС + не превышал эффекта в группе сравнения.

Нежелательных реакций, ставших основанием для досрочного прекращения курса лечения ТМС, зафиксировано не было. При этом фиксировались единичные обратимые нежелательные явления, которые можно характеризовать как незначительные: головные боли, перевозбуждение, повышенная утомляемость.

Наблюдаемые авторами случаи перевозбуждения и повышенной утомляемости можно отнести к дозо- и времязависимым (кумулятивным), так как они регулировались изменением режима лечения (снижение мощности воздействия, завершение курса лечения). Это подтверждает тот факт, что все эти эффекты возникали во второй половине курса лечения и ближе к его завершению. Очевидно, что они являлись следствием основного действия ТМС на мозг. Применявшийся авторами концептуальный подход предполагал индивидуализацию режимов лечения путем наращивания мощности воздействия и количества процедур в обозначенных выше границах до появления легких признаков чрезмерного основного воздействия (так называемый клинический контроль персонализации лечения). В этом контексте исследователи ожидали и рассматривали поведенческое перевозбуждение в качестве клинического маркера превышения индивидуального порога интенсивности лечебного воздействия, обратимого после его снижения. Наблюдения исследователей всех трех случаев перевозбуждения подтвердили данные предположения. Менее ожидаемым для авторов было то, что повышенная утомляемость также проявит себя в качестве подобного клинического маркера, так как стимуляция противоречит напрямую процессам торможения/выключения. Однако хорошо известно, что длительная стимуляция любой деятельности, включая нейрональную, по достижении определенного предела вызывает защитное торможение или повышенное истощение. Оба наших случая укладываются в это обоснование, так как они возникали в конце курса (после 10-го и 11-го сеансов), и исследователи

расценивали их появление как показание к его завершению. Что касается головных болей, исходя из анализа этих случаев, авторы предполагают, что они могли быть связаны непосредственно с процедурой ТМС, но о каком-то конкретном механизме говорить сложно, тем более что эти эпизоды у двух пациентов так и остались единичными. Таким образом, серьезных нежелательных явлений при лечении ТМС не возникло, а единичные нетяжелые реакции были контролируемы и частично допустимыми с точки зрения использованных подходов к лечению.

Необходимо акцентировать внимание на том, что полученные результаты по эффективности и безопасности применения ТМС достижимы именно при соблюдении разработанных подходов к применению данного метода, наиболее значимыми из которых являются:

- 1) ЭЭГ-контроль допуска к терапии;
- 2) работа с родителями по разъяснению клинических и возможных побочных эффектов и привлечение их к контролю этих эффектов;
- 3) индивидуальность топических целей ТМС в зависимости от нейропсихологической структуры диагноза;
- 4) проведение процедур ТМС врачом-неврологом;
- 5) постепенное наращивание мощности воздействия и индивидуальная вариабельность количества процедур ТМС в определенных границах;
- 6) технология ТМС+;
- 7) определение количества процедур и их частоты с ориентацией на субклинические эффекты перевозбуждения и переутомления, что подразумевает их тщательный контроль;
- 8) наличие фоновых поддерживающих коррекционно-психологических и логопедических занятий.

Ограничения исследования

Медицинские вмешательства в обеих группах проводились не на свободном от других лечебных воздействий фоне: все дети получали традиционные для них психолого-логопедические коррекционные занятия, которые также являются факторами, воздействующим на речь и другие когнитивные функции. В исследовании использовался данный дизайн, так как лишение участников в течение 6 нед корректирующих и поддерживающих занятий посчитали неэтичным. В психоневрологической практике дети с данной патологией получают помощь именно в комплексном формате (что оправданно с точки зрения научных представлений о процессах нейропластичности [21]), поэтому несовершенство дизайна компенсируется его высокой адаптивностью к практическим условиям.

Небольшие размеры выборок ограничивают отражение статистическими результатами реальных закономерностей и тенденций. Кроме того, это не позволило провести дополнительный анализ по подгруппам, например в зависимости от типов речевого расстройства, пола и т.п.

Отмечалась исходная гетерогенность основной и сравниваемой групп по двум показателям познавательного и речевого развития в сторону более высоких показателей в основной группе, что может ограничивать выводы о сравнительной эффективности лечения в двух группах, но эти различия были незначительными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение расстройств речевого развития у детей дошкольного возраста методом ТМС согласно разработанным авторами подходам показало статистически значимую положительную динамику и безопасность, а также эффективность, превышающую по основным параметрам медикаментозное лечение.

В исследовании был продемонстрирован большой потенциал ТМС в области персонализированного лечения детей с нарушениями речевого и когнитивного развития.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Мы хотим отметить и поблагодарить С.Ю. Лаврика, Т.В. Фетисову и соавторов за вклад в развитие применения технологии ТМС в детской когнитивной неврологии.

ACKNOWLEDGEMENTS

We want to single out and express our gratitude to S.Yu. Lavrik, T.V. Fetisova and all the co-authors for their contribution to the TMS technology implementation in pediatric cognitive neurology.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Нестерова, Г.А. Каркашадзе, Л.М. Яцык, Д.А. Бушуева, Н.С. Сергиенко, Т.Ю. Гогберашвили, Т.А. Константиныди, Н.Е. Сергеева — основные авторы, сбор информации, написание литературного обзора, планирование исследования, осмотр пациентов, разработка технологии, осуществление медицинского вмешательства, статистическая обработка данных и анализ результатов, подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, К.Э. Эфендиева — основные авторы, планирование исследования, контроль исследования, подготовка публикации.

М.А. Куракина, Ю.Е. Казанцева, И.А. Поваляева, Н.А. Ульякина, Т.А. Салимгареева, О.Д. Мещерякова, В.В. Алтунин, Е.В. Леонова, Е.С. Зиброва — соавторы, сбор информации, регистрация данных, проведение инструментальных исследований, осмотр педиатра.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia V. Nesterova, George A. Karkashadze, Leonid M. Yatsik, Daria A. Bushueva, Natalia S. Sergienko, Tinatin Yu. Gogberashvili, Tatiana A. Konstantinidi, Natalia E. Sergeeva — main authors, data collection, literary review writing, study planning, patients examination, technology development, medical interventions, data statistical processing and analysis of results, manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Elena V. Kaytukova, Kamilla E. Efendieva — main authors, study planning, study control, manuscript preparation.

Marina A. Kurakina, Julia E. Kazanceva, Inessa A. Povalyaeva, Nadezhda A. Ulkina, Tatiana A. Salimgareeva, Oksana D. Mescheryakova, Viktor V. Altunin, Elizaveta V. Leonova, Elena S. Zibrova — co-authors, data collection, data recording, instrumental studies, pediatrician examination.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE. Therapeutic applications of invasive neuromodulation in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(3):479–483. doi: <http://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.008>
2. Finisguerra A, Borgatti R, Urgesi C. Non-invasive brain stimulation for the rehabilitation of children and adolescents with neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Psychol.* 2019;10:135. doi: <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00135>
3. Hameed MQ, Sameer C, Dhamne SC, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation in children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(2):11. doi: <http://doi.org/10.1007/s11910-017-0719-0>
4. Rajapakse T, Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Transl Neurosci.* 2013;4(2):217–233. doi: <http://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний «Санофи», «Герофарм».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Э. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

5. Narayana S, Papanicolaou AC, McGregor A, et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in pediatric neurology. *J Child Neurol.* 2015;30(9):1111–1124. doi: <http://doi.org/10.1177/0883073814553274>
6. Malone LA, Sun LR. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(11):58. doi: <http://doi.org/10.1007/s11940-019-0600-3>
7. Супонева Н.А., Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Пирадов М.А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные // *Нервно-мышечные болезни.* — 2017. — Т. 7. — № 2. — С. 23–36. — doi: <http://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36> [Suponeva NA, Bakulin IS, Poydasheva AG, Piradov MA. Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings. *Neuromuscular Diseases.* 2017;7(2):21–36. (In

- Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>
8. Babajani-Feremi A, Narayana S, Rezaie R, et al. Language mapping using high gamma electrocorticography, fMRI, and TMS versus electrocortical stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1822–1836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.017>
 9. Carmi L, Tendler A, Bystritsky A. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2019;176(11):931–938. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101180>
 10. Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul.* 2015;8(1):76–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.10.012>
 11. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008–2039. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
 12. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2017;68:3–17. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009>
 13. Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):973–984. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.11.048>
 14. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol.* 2008;23(1):79–96. doi: <http://doi.org/10.1177/0883073807307972>
 15. Нестерова Ю.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Лечение когнитивных и поведенческих расстройств у детей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции: обзор литературы // *Педиатрическая фармакология.* — 2021. — Т. 18. — № 6. — С. 498–506. — doi: <http://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2347> [Nesterova JV, Karkashadze GA, Namazova-Baranova LS, et al. Treatment of Cognitive and Behavioral Disorders in Children Using Transcranial Magnetic Stimulation: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2021;18(6):498–506. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.15690/pf.v18i6.2347>]
 16. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze GA, Maslova OI, Namazova-Baranova LS. Current problems of diagnosis and treatment of mild cognitive impairments in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
 17. Лаврик С.Ю., Шпрах В.В., Алимова Е.Б. и др. Применение транскраниальной магнитной стимуляции у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС // *Acta Biomedica Scientifica.* — 2016. — Т. 1. — № 6. — С. 71–75. — doi: <https://doi.org/10.12737/23746> [Lavrik SY, Shprakh VV, Alimova EB, et al. Use of transcranial magnetic stimulation in children with consequences of perinatal brain lesions. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;1(6):71–75. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.12737/23746>]
 18. Патент № 2675737 Российской Федерация, МПК А61N 2/04 (2006.01). Способ лечения задержки речевого развития у детей с использованием транскраниальной магнитной стимуляции: № 2018117377: заявл. 10.05.2018: опубл. 24.12.2018 / Фетисова Т.В. — 7 с. [Patent № 2675737 Russian Federation, IPC A61N 2/04 (2006.01). *Delayed speech development treatment in children using the trans-cranial magnetic stimulation:* № 2018117377: declare 10.05.2018: publ. 24.12.2018. Fetisova TV. 7 p. (In Russ).]
 19. Стребелева Е.А. Методические рекомендации к психолого-педагогическому изучению детей (2–3 лет): Ранняя диагностика умственного развития // *Альманах института коррекционной педагогики РАО.* — 2001. — № 4. — Вып. 3. [Strebeleva EA. Methodological Recommendations to Psycho-pedagogical Examination of Children (2–3 year old): Early Diagnosing of Mental Development. *Almanac Institute of special education.* 2001;(4/3). (In Russ).] Доступно по: <https://alldf.ru/ru/articles/almanah-4/metodicheskie-rekomendacii-k-psiologo-pedagogicheskomu>. Ссылка активна на 03.12.2022.
 20. Благосклонова Н.К., Новикова Л.А. *Детская клиническая электроэнцефалография.* — М.: Медицина; 1994. — 206 с. [Blagosklonova NK, Novikova LA. *Detskaya klinicheskaya elektroentsefalografiya.* Moscow: Meditsina; 1994. 206 p. (In Russ).]
 21. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС: основные результаты научных исследований. — М.: Российская академия наук; 2017. — 105 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA. *Novye neirobiologicheskie podkhody k profilaktike i lecheniyu perinatal'nykh porazhenii TsNS: osnovnye rezul'taty nauchnykh issledovaniy.* Moscow: Russian Academy of Sciences; 2017. 105 p. (In Russ).]

Статья поступила: 05.10.2022, принята к печати: 25.10.2022

The article was submitted 05.10.2022, accepted for publication 25.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нестерова Юлия Викторовна, к.м.н. [Julia V. Nesterova, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 400-47-33; **e-mail:** julnester@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5547-6239

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Яцык Леонид Михайлович [Leonid M. Yatsik, MD]; **eLibrary SPIN:** 3696-1027

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@pediatr-russia.ru; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kaytukova, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Бушуева Дарья Александровна [Daria A. Bushueva, MD]; **eLibrary SPIN:** 8124-5030

Гогберашвили Тинатин Юзовна [Tinatin Yu. Gogberashvili, MD]; **eLibrary SPIN:** 5723-4805

Константиныди Татьяна Анатольевна [Tatiana A. Konstantinidi, MD]; **eLibrary SPIN:** 7971-2040

Сергеева Наталия Евгеньевна [Natalia E. Sergeeva]; **eLibrary SPIN:** 9332-5010

Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2},
К.С. Волков¹, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Е.В. Кайтукова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа (промежуточные результаты исследования)

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, раб. тел.: +7 (499) 137-01-97, моб. тел.: +7 (916) 159-51-80, e-mail: julia.levina@mail.ru

Обоснование. Выявление распространенности сенсibilизации к молекулам пыльцевых и пищевых аллергенов у детей с учетом региональных особенностей представляется очень актуальным, необходимо для разработки персонализированных профилактических и лечебных мероприятий. **Цель исследования** — изучить распространенность сенсibilизации к пыльцевым и пищевым аллергенам у детей с различными вариантами атопического фенотипа.

Методы. В одномоментное поперечное исследование включены 80 детей от 4 мес до 17 лет 8 мес с симптомами поллиноза, пищевой аллергии, атопического дерматита, проживающих в Московской агломерации. Всем детям определялась сенсibilизация к 9 экстрактам бытовых, пыльцевых и пищевых аллергенов с применением метода ImmunoCAP, а также проводилась молекулярная аллергодиагностика с использованием технологии «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» ($n = 79$). У одного пациента с симптомами поллиноза в весенний период без проявлений перекрестной пищевой аллергии получен нечитаемый результат теста «Аллергочип ImmunoCAP ISAC». **Результаты.** Среди всех пациентов чаще всего выявлялась сенсibilизация к экстракту аллергена пыльцы березы — 65%, тимopheевки луговой — 46%, полыни обыкновенной — 32%. По данным молекулярной диагностики чаще всего выявляли сенсibilизацию к мажорным аллергенам пыльцы березы Bet v 1 — 67%, реже — тимopheевки Phl p 1 — 33% и Phl p 4 — 24%, еще реже — пыльцы полыни Art v 1 — 11%. Самая низкая распространенность сенсibilизации выявлена к аллергокомпоненту амброзии Amb a 1 — 8% случаев. Сенсibilизацию к экстракту пыльцы полыни выявляли в 2,5 раза чаще, чем к мажорным компонентам данного аллергена. Весенний поллиноз диагностирован у 45 детей, из них 27 имели жалобы на перекрестную пищевую аллергию. Среди детей с поллинозом в весенний период — как с жалобами, так и без жалоб на симптомы перекрестной пищевой аллергии — наиболее часто отмечалась сенсibilизация к компонентам аллергенов лесного ореха Cor a 1.0401 и яблока Mal d 1, реже всего — к компоненту аллергена сельдерея Api g 1. **Заключение.** У детей Московской агломерации с пыльцевой, пищевой аллергией и АД пыльца березы является наиболее частым первичным сенсibilизатором. У пациентов с весенним поллинозом, независимо от наличия симптомов перекрестной пищевой аллергии, превалирует сенсibilизация к компонентам аллергенов лесного ореха и яблока.

Ключевые слова: дети, поллиноз, перекрестная пищевая аллергия, латентная сенсibilизация, молекулярная аллергодиагностика

Для цитирования: Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Волков К.С., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Кайтукова Е.В. Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа (промежуточные результаты исследования). Педиатрическая фармакология. 2022;19(5):394–403. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2464>

ОБОСНОВАНИЕ

Сезонный риноконъюнктивальный синдром (поллиноз) является наиболее часто встречающейся формой респираторной аллергии [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам имеют около 40–50% пациентов [3–5]. Пыльцевые аллергены деревьев и злаковых трав вызывают первичную сенсibilизацию, приводящую к развитию симптомов аллергического ринита,

конъюнктивита и бронхиальной астмы [4]. Известно, что между аллергенными молекулами у близкородственных видов часто возникает перекрестная реактивность, которая приводит к развитию «вторичной» пищевой аллергии на продукты растительного происхождения. Симптомы пищевой аллергии на растительные белки описаны у пациентов с поллинозом при сенсibilизации к пыльце как деревьев, так и трав [5]. По оценкам, в районах с наиболее высокой распространенностью березы

оральный аллергический синдром как наиболее частая форма перекрестной пищевой аллергии [6] поражает от 50 до 90% пациентов с аллергией на пыльцу березы [7–9], при этом данных о его распространенности среди детской популяции в России недостаточно.

Контакт с аллергенами и образование специфических IgE (sIgE) происходит начиная с антенатального периода. Выявление распространенности сенсибилизации к молекулам пищевых и аэроаллергенов крайне важно для формирования рациональных персонализированных профилактических мероприятий у детей как на донозологическом этапе, так и при наличии сформировавшейся аллергической болезни [10]. Известно, что с возрастом под воздействием различных факторов окружающей среды, приводящих к эпигенетическим изменениям, спектр сенсибилизации может расширяться, и происходит это чаще в детстве [5].

Социальные и экономические факторы обуславливают необходимость поиска эффективных методов диагностики для определения прогностических маркеров, позволяющих количественно оценивать уровень сенсибилизации организма и формировать персонализированные программы ведения и профилактики для конкретного пациента. Традиционными диагностическими тестами для определения антител изотипа IgE являются кожный прик-тест или определение sIgE *in vitro*, основанные на использовании «грубых» экстрактов из аллергенных и неаллергенных молекул, полученных из источника аллергенов. Научно признан диагностический подход, в соответствии с которым обследование пациента и определение спектра сенсибилизации рекомендуется начинать с анализа клинических проявлений, физикального обследования, затем

выполнять кожное аллertestирование или оценку sIgE с экстрактами аллергенов и аллергенными молекулами, выбранными на основании полученных клинических данных [11]. Далее, основываясь на полученных результатах, при необходимости рекомендуется расширить спектр молекулярной диагностики с целью установления истинных и потенциальных перекрестно реагирующих аллергенов для уточнения показаний к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при поллинозе и определения персонального прогноза ее эффективности, выявления риска развития серьезных жизнеугрожающих системных или легких местных реакций при пищевой аллергии [12].

Концепция нового подхода состоит в максимально точном определении прогноза реализации фенотипа пациента, разработке персонализированного комплекса профилактических мероприятий на основании выявленного индивидуального молекулярного профиля сенсибилизации [13]. Ранняя диагностика в педиатрической практике с целью выявления латентной и истинной сенсибилизации и потенциальной возможности формирования или расширения спектра аллергии очень важна как для профилактики развития atopического марша, так и для выбора персонализированной стратегии ведения пациента с назначением адекватного лечения, в том числе болезнь-модифицирующего, например АСИТ [14].

Изучение спектра пыльцевой сенсибилизации у детей, прогнозирование реализации atopического фенотипа и возможных факторов, оказывающих влияние на его развитие, с учетом региональных особенностей представляется очень актуальным, что обусловило необходимость проведения данного исследования.

Julia G. Levina¹, Vera G. Kalugina¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Konstantin S. Volkov¹, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Elena V. Kaytukova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Identification of Pollen and Food Sensitization Prevalence in Children with Different Atopic Phenotype Variants (Intermediate Study Results)

Background. Identification of the prevalence of pollen and food allergen molecules sensitization in children (considering regional characteristics) is relevant and crucial for personalized preventive and treatment measures development. **Objective. The aim of the study is** — study the prevalence of pollen and food allergen sensitization in children with different atopic phenotype variants.

Methods. This cross-sectional study included 80 children aged from 4 months to 17 years 8 months with symptoms of allergic rhinitis, food allergy, atopic dermatitis living in the Moscow metropolitan area. All children were sensitized to 9 extracts of domestic, pollen and food allergens via the ImmunoCAP method, and molecular allergy diagnosis was carried out via the ImmunoCAP ISAC technology ($n = 79$). One patient with symptoms of allergic rhinitis during spring without any manifestations of cross-reactive food allergy received an unreadable result of ImmunoCAP ISAC. **Results.** The most common sensitization among all patients was to the birch pollen allergen extract — 65%, herd grass — 46%, common mugwort — 32%. The following sensitization to major allergens was most often detected according to molecular diagnosis: birch pollen Bet v 1 — 67%, herd grass Phl p 1 — 33% and Phl p 4 — 24%, and even less mugwort Art v 1 — 11%. The lowest sensitization was to the allergy component Amb a 1 of ambrosia — 8% of cases. Sensitization to wormwood pollen extract was revealed 2.5 times more often than to major components of this allergen. Spring allergic rhinitis was diagnosed in 45 children, and 27 of them had cross-reactive food allergy. Children with allergic rhinitis during the spring period (both with or without complaints on cross-reactive food allergy) most commonly had sensitization to the allergens components of hazelnut Cor a 1.0401 and apple Mal d 1, and least often to the component of the celery allergen Api g 1. **Conclusion.** Birch pollen is the most common primary allergen in children of the Moscow metropolitan area with allergy. Patients with spring allergic rhinitis despite the presence of cross-reactive food allergy usually have sensitization to the components of hazelnut and apple allergens.

Keywords: children, allergic rhinitis, cross-reactive food allergy, latent sensitization, molecular allergy diagnosis

For citation: Levina Julia G., Kalugina Vera G., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Volkov Konstantin S., Efendieva Kamilla E., Alekseeva Anna A., Kaytukova Elena V. Identification of Pollen and Food Sensitization Prevalence in Children with Different Atopic Phenotype Variants (Intermediate Study Results). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):394–403. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2464>

Цель исследования

Идентифицировать распространенность и особенности молекулярной сенсibilизации к пыльцевым и пищевым аллергенам у детей с различными вариантами atopического фенотипа.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В одномоментное поперечное исследование были включены 80 детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации, преимущественно в Московской агломерации. Дизайн исследования представлен на рис. 1. В группу с симптомами поллиноза в весенне-летний период были распределены 48 детей, симптомы поллиноза в весенний период из них имели 45 детей, 27 из которых предъявляли жалобы на перекрестную пищевую аллергию (оральный аллергический синдром), 18 детей таких проявлений не отмечали. Группу с симптомами atopического дерматита и/или пищевой аллергии на какие-либо продукты составили 32 ребенка. Всем пациентам проведено комплексное аллергологическое обследование, включавшее определение сенсibilизации к экстрактам и компонентам пыльцевых и пищевых аллергенов с применением технологии ImmunoCAP ($n = 80$). Молекулярная аллергодиагностика проводилась с использованием поликомпонентного чипа «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» ($n = 79$). У одного пациента с симптомами поллиноза в весенний период без проявлений перекрестной пищевой аллергии получен нечитаемый результат теста «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» вследствие неспецифической флуоресценции по всей реакционной области микроматрицы, обусловленной индивидуальными свойствами исследуемого образца,

повторное исследование методом ISAC данному пациенту решено не выполнять.

Условия проведения исследования

Обследование пациентов проведено на базе консультативного отделения Консультативно-диагностического центра для детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» в период с января по декабрь 2021 г.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет 11 мес, наличие жалоб на сезонные проявления аллергии, возникающие в весенне-летний период, связанные с пылением растений / кожные проявления аллергии / аллергические реакции, возникающие, предположительно, после употребления каких-либо продуктов.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Всем пациентам проведена первичная консультация аллерголога, в процессе сбора анамнеза уточнены жалобы, отягощенность наследственности по аллергическим заболеваниям, наличие сопутствующей патологии. Пациенты с жалобами на аллергические реакции при употреблении каких-либо пищевых продуктов перед обследованием заполняли специально разработанную анкету, учитывающую наличие в анамнезе каких-либо симптомов аллергии на пищевые продукты, компоненты которых входят в мультиплексный чип ImmunoCAP ISAC. Пациентам проведено лабораторное обследование: исследование sIgE к экстрактам пыльцевых аллергенов с применением метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе.



Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

ре с использованием технологии ImmunoCAP, а также молекулярная аллергодиагностика с использованием поликомпонентного чипа «Аллергочип ImmunoCAP ISAC».

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определение распространенности сенсибилизации к пыльцевым аллергенам у пациентов с аллергическими болезнями, проживающих в средней полосе Российской Федерации (Московская агломерация).

Дополнительные показатели исследования

Определение распространенности и профиля сенсибилизации к пищевым аллергенам из группы белков 10-го класса (PR-10) у пациентов с весенним поллинозом и жалобами на наличие перекрестной пищевой аллергии. Определение частоты и профиля бессимптомной сенсибилизации к перекрестным аллергенам растительного происхождения белкам PR-10 у пациентов с поллинозом без жалоб на проявления пищевой аллергии.

Методы измерения целевых показателей

В исследовании использовалась технология ImmunoCAP (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB) для определения специфических IgE. Интерпретация результатов представлена в табл. 1. Для определения sIgE к аллергокомпонентам применялся поликомпонентный чип «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» [15]. Интерпретация его результатов представлена в табл. 2.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предварительного не проводился.

Статистические методы

Анализ данных проведен с использованием программы Excel из пакета Microsoft Office 365. Описательная статистика включала количество и процент пациентов в соответствующих группах, для количественных показателей вычислены минимум, максимум, средние значения и стандартные отклонения.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена независимым этическим комитетом ЦКБ РАН, протокол № 148 от 15.01.2021. Включение в исследование проводили при получении подписанного информированного добровольного согласия на обследование от законного представителя ребенка или от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Подробная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 3. 48 пациентов имели сезонные проявления аллергии в виде риноконъюнктивального синдрома и/или сезонной бронхиальной астмы (поллиноз) в весенне-летний период. Из них у 94% (45) пациентов симптомы поллиноза отмечались весной, у 44% (21) — в первой половине лета, у 40% (19) — во второй половине лета.

Из 45 пациентов с проявлениями поллиноза в весенний период у 60% (27) детей отмечались симптомы перекрестной пищевой аллергии в виде орального аллергического синдрома (зуд, жжение, отек в ротовой полости, першение горла), реже — в виде риноконъю-

нктивального синдрома при употреблении продуктов, содержащих белки PR-10. Все дети имели подтвержденную сенсибилизацию к каким-либо аллергенам пыльцы деревьев порядка букоцветных и какому-либо из пищевых продуктов, содержащих белок PR-10. При анализе жалоб на симптомы пищевой аллергии было выявлено, что наиболее частыми причинно-значимыми аллергенами были яблоко, лесной орех, персик; наиболее редкими — кешью, арахис, соевые бобы (рис. 2).

Основные результаты исследования

Распространенность сенсибилизации к экстрактам пыльцевых аллергенов

При оценке распространенности сенсибилизации к экстрактам аллергенов пыльцы растений обследованных пациентов наиболее часто (66% (53)) выявлялась сенсибилизация (1–6-й класс) к экстрактам аллерге-

Таблица 1. Интерпретация результатов sIgE

Table 1. Interpretation of sIgE results

Концентрация sIgE, кЕ/л	Класс сенсибилизации	Оценка уровня
менее 0,01		Недетектируемый
0,01–0,34	0	Очень низкий
0,35–0,69	1	Низкий
0,70–3,49	2	Средний
3,50–17,49	3	Умеренно высокий
17,5–49,9	4	Высокий
50,0–99,90	5	Очень высокий
более 100	6	Предельно высокий

Таблица 2. Референсные значения, используемые в тесте «Аллергочип ImmunoCAP ISAC»

Table 2. Reference values used in ImmunoCAP ISAC test

Стандартизированные единицы ISAC (ISU-E)	Уровень
< 0,3	Не определяется
0,3–0,9	Низкий
1–14,9	Умеренный/высокий
≥ 15	Очень высокий

Таблица 3. Характеристика пациентов

Table 3. Patients' characteristics

Показатель	Пациенты (n = 80)
Мальчики, абс. (%)	50 (63)
Девочки, абс. (%)	30 (37)
Возраст, лет, Mean ± SD (min; max)	7,8 ± 4,7 (4 мес; 17 лет 8 мес)
Аллергические болезни, абс. (%):	
• аллергический ринит	20 (25)
• атопический дерматит	44 (55)
• поллиноз	48 (60)
• оральный аллергический синдром	27 (34)
• бронхиальная астма	19 (24)
Отягощенная наследственность по аллергическим болезням, абс. (%)	68 (85)
Отягощенная наследственность по поллинозу, абс. (%)	45 (56)

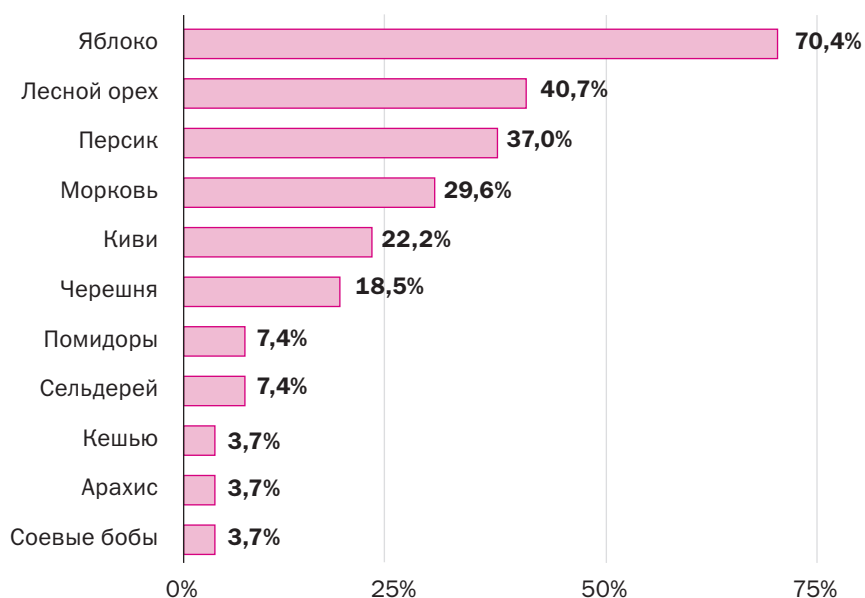


Рис. 2. Частота аллергических реакций у пациентов с поллинозом на перекрестные пищевые аллергены, содержащие белки PR-10 ($n = 27$)

Fig. 2. Frequency of allergic reactions in patients with allergic rhinitis to cross-reactive food allergens containing PR-10 proteins ($n = 27$)

нов пыльцы березы бородавчатой (*Betula verrucosa*), у 46% (37) выявлена сенсibilизация к тимopheевке луговой (*Phleum pratense*), у 32% (26) пациентов — к полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris*).

Распространенность сенсibilизации к компонентам аллергенов пыльцы деревьев, злаковых и сорных трав

Анализ распространенности сенсibilизации к мажорным и минорным аллергенам пыльцы березы по результатам теста «Аллергочип ImmunoCAP ISAC» у 79 пациентов показал, что 70% (55) детей были сенсibilизированы к какому-либо компоненту.

Чаще всего (у 67% (53) пациентов) выявляли сенсibilизацию к мажорному аллергену березы белку PR-10 Bet v 1, у 15% (12) пациентов обнаружена сенсibilизация к минорному аллергену березы профилину Bet v 2, сенсibilизации к полкальцину Bet v 4 ни у одного пациента в исследовании выявлено не было. Большинство пациентов (54% (43)) имели моносенсibilизацию

к мажорному компоненту Bet v 1. У 3% (2) пациентов с жалобами на симптомы поллиноза в весенне-летний период, выявленной сенсibilизацией к экстрактам пыльцы березы, тимopheевки и полыни, определена моносенсibilизация к минорному аллергену березы профилину Bet v 2. Распределение сенсibilизации к разным аллергокомпонентам пыльцы березы представлено на рис. 3.

Оценка распространенности сенсibilизации к пыльце тимopheевки луговой показала, что 46% (36) детей были сенсibilизированы к какому-либо ее компоненту. Чаще всего (33% (26) пациентов) выявляли сенсibilизацию к мажорному компоненту Phl p 1, у 24% (19) пациентов определена сенсibilизация к Phl p 4, у 10% (8) — к Phl p 12, у 8% (6) — к мажорному аллергену Phl p 5, по 6% (5) — к Phl p 2 и Phl p 6, реже всего (3% (2) пациентов) — к Phl p 11, сенсibilизации к Phl p 7 выявлено не было. Распределение сенсibilизации к разным аллергокомпонентам пыльцы тимopheевки представлено на рис. 4.

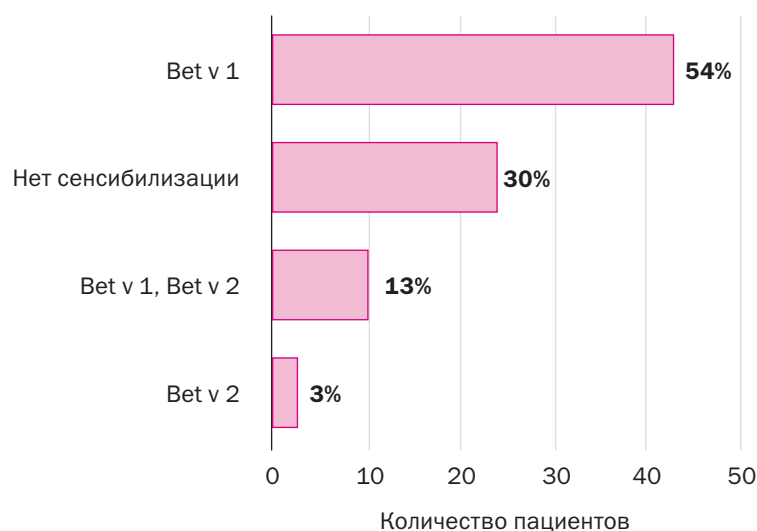


Рис. 3. Профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов пыльцы березы ($n = 79$)

Fig. 3. Profiles of patient sensitization to different components of birch pollen allergens ($n = 79$)

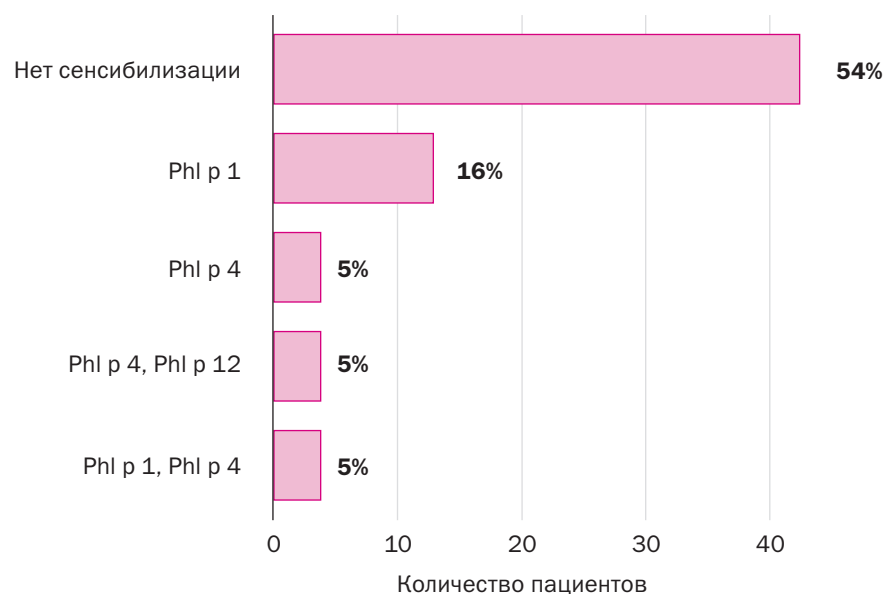


Рис. 4. Наиболее распространенные профили сенсibilизации пациентов к различным компонентам аллергенов пыльцы тимфефевки ($n = 79$)

Fig. 4. Most common patient sensitization profiles to various components of herd grass pollen allergens ($n = 79$)

Сенсibilизация к мажорному компоненту аллергена пыльцы полыни Art v 1 выявлена у 11% (9) пациентов, к мажорному компоненту полыни Art v 3 — у 1 пациента, к мажорному аллергену пыльцы амброзии Amb a 1 — у 8% (6) пациентов. Только один пациент, который ранее проживал в Краснодарском крае, имел сенсibilизацию одновременно к мажорным компонентам пыльцы полыни (Art v 1) и амброзии (Amb a 1) (рис. 5).

Таким образом, у детей с аллергическими болезнями, проживающих в Московской агломерации, чаще всего выявляли сенсibilизацию к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1 (67%), реже — к мажорным аллергенам пыльцы злаковой травы тимфефевки Phl p 1 (33%) и Phl p 4 (24%), еще реже — к мажорным компонентам аллергенов пыльцы сорных трав — полыни Art v 1 (11%) и амброзии Amb a 1 (8%). Сенсibilизацию к экстракту пыльцы полыни выявляли чаще (32%), чем к мажорным компонентам Art v 1 и Art v 3 данного аллергена (13%).

Дополнительные результаты исследования Распространенность и спектр сенсibilизации к белкам группы PR-10 у пациентов с поллинозом в сочетании с симптомами и без симптомов перекрестной пищевой аллергии

Оценена распространенность бессимптомной сенсibilизации к продуктам растительного происхождения, содержащим PR-10, у 17 детей с проявлениями сезонной аллергии в весенний период, не предъявляющих жалоб на симптомы перекрестной пищевой аллергии, но имеющих сенсibilизацию к компонентам аллергенов пыльцы деревьев (пыльцы березы Bet v 1 / ольхи Aln g 1 / лесного ореха Cor a 1.0101 (см. рис. 1)). Все 17 пациентов были сенсibilизированы к мажорному компоненту пыльцы березы Bet v 1 и к какому-либо из пищевых продуктов, содержащих белок PR-10. Наиболее часто отмечалась сенсibilизация к компонентам аллергенов яблока Mal d 1 и лесного ореха Cor a 1.0401, реже всего — к компоненту аллергена сельдерея Api g 1 (рис. 6A).

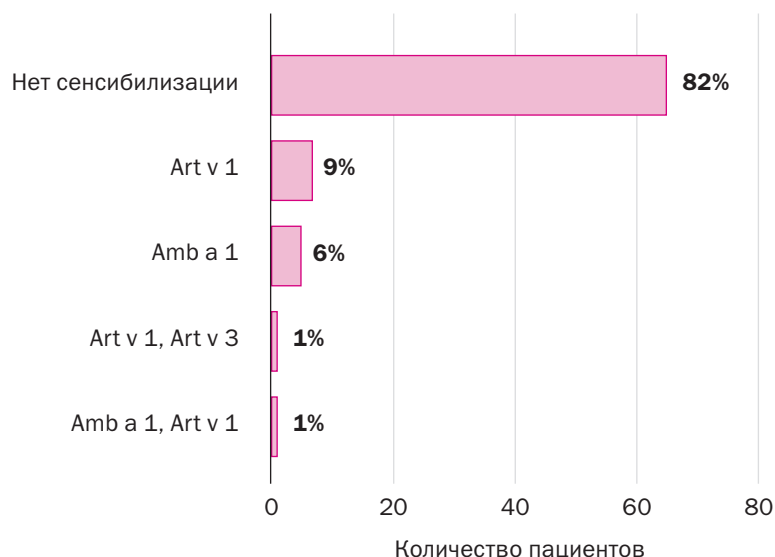


Рис. 5. Наиболее распространенные профили сенсibilизации пациентов к компонентам аллергенов пыльцы полыни и амброзии ($n = 79$)

Fig. 5. Most common patient sensitization profiles to components of mugwort and ambrosia allergens ($n = 79$)

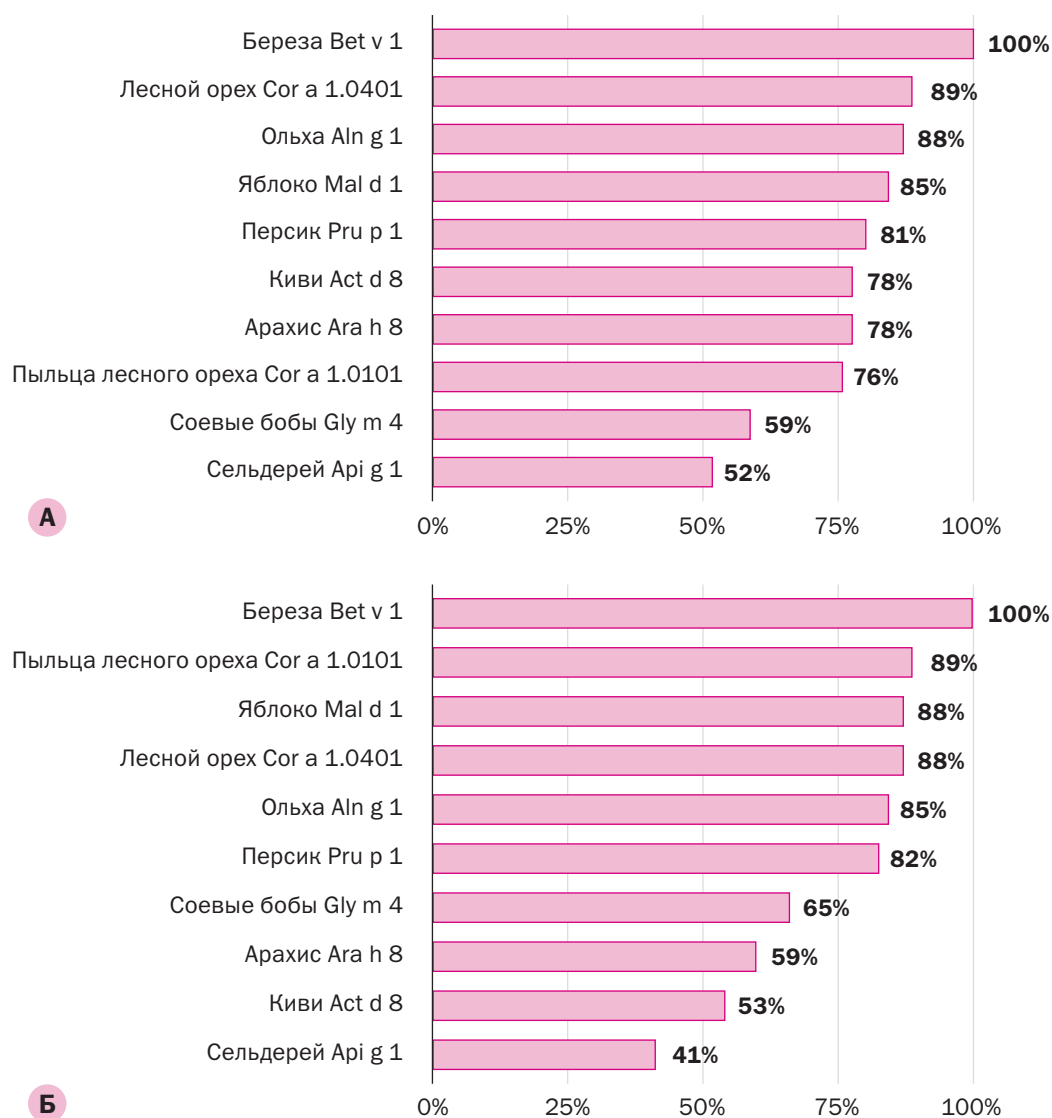


Рис. 6. А — профиль сенсibilизации к пищевым аллeргeнам у пациентов с поллинозом и перекрестной пищевой аллeргией (n = 27); Б — профиль сенсibilизации к пищевым аллeргeнам у пациентов с поллинозом без перекрестной пищевой аллeргии (n = 17)

Fig. 6. А — sensitization profile to food allergens in patients with allergic rhinitis and cross-reactive food allergy (n = 27); Б — sensitization profile to food allergens in patients with allergic rhinitis and without cross-reactive food allergy (n = 17)

Распространенность сенсibilизации к пищевым продуктам, содержащим белки PR-10, у 27 пациентов с поллинозом и жалобами на проявления перекрестной пищевой аллeргии была аналогичной. Наиболее часто сенсibilизация выявлялась к компоненту лесного ореха Cor a 1.0401 — 89% (24) пациентов, к компоненту аллeргeна яблока Mal d 1 — 85% (23) пациентов, к компоненту аллeргeна персика Pru p 1 — 81% (22) пациентов, по 78% (21) пациентов — к компоненту арахиса Ara h 8 и к компоненту аллeргeна киви Act d 8. У 59% (16) детей определена сенсibilизация к компоненту аллeргeна соевых бобов Gly m 4. Реже всего выявлялась сенсibilизация к компоненту аллeргeна сельдерея Api g 1 — 52% (14) детей (рис. 6Б).

Наиболее часто отмечался умеренный/высокий (1–15 ISU) уровень сенсibilизации к продуктам растительного происхождения, содержащим белки PR-10. Очень высокий уровень сенсibilизации (> 15 ISU) отмечался чаще всего к компонентам аллeргeнов лесного ореха Cor a 1.0401 (29% пациентов) и яблока Mal d 1 (24% пациентов). Пациенты с поллинозом в сочетании с симптомами перекрестной пищевой аллeргии в 1,7 раза

чаще имели очень высокий уровень сенсibilизации (> 15 ISU) к мажорному аллeргeну пыльцы березы Bet v 1, чем пациенты без данных симптомов (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, у детей с аллeргическими болезнями, проживающих в Московской агломерации, чаще всего выявлялась сенсibilизация к экстрактам аллeргeнов пыльцы березы бородавчатой (66% пациентов), реже — к тимфеевке луговой (46% детей) и еще реже — к полыни обыкновенной (32% пациентов). Сенсibilизация к экстракту аллeргeна пыльцы березы и к мажорному компоненту пыльцы березы отмечалась чаще (53 пациента), чем симптомы поллиноза в весенний период (45 пациентов). При этом 3 пациента с жалобами на сезонные проявления аллeргии в весенний период не имели сенсibilизации к аллeргeнам пыльцы деревьев.

По данным молекулярной диагностики наиболее часто выявляли сенсibilизацию к мажорному аллeргeну пыльцы березы Bet v 1 (67%), реже — к мажорным аллeргeнам пыльцы злаковой травы тимфеевки

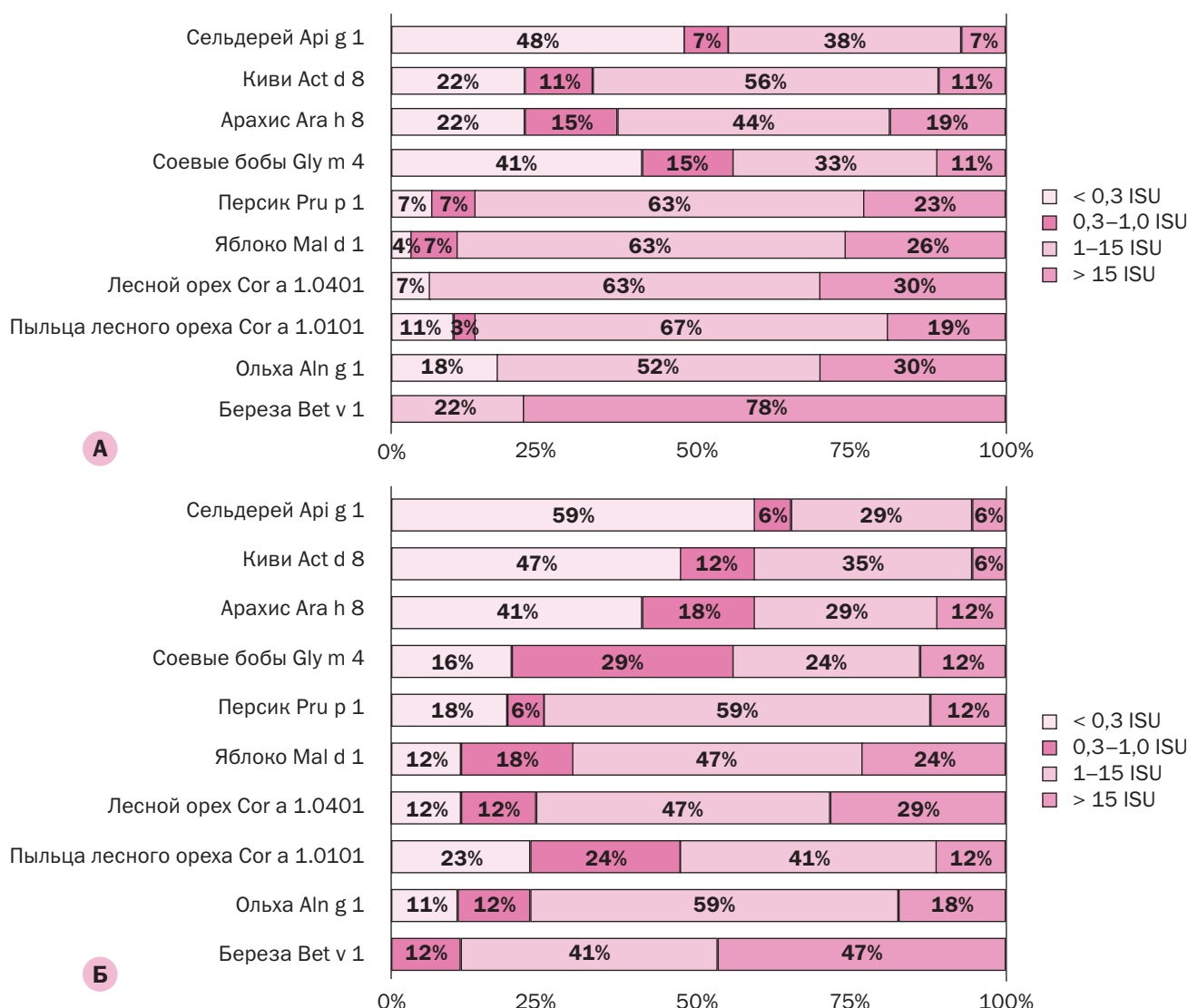


Рис. 7. А — уровень сенсibilизации к белкам PR-10 у пациентов с поллинозом и симптомами перекрестной пищевой аллергии (n = 27); Б — уровень сенсibilизации к белкам PR-10 у пациентов с поллинозом без симптомов перекрестной пищевой аллергии (n = 17)

Fig. 7. А — level of sensitization to PR-10 proteins in patients with allergic rhinitis and cross-reactive food allergy symptoms (n = 27); Б — level of sensitization to PR-10 proteins in patients with allergic rhinitis and without cross-reactive food allergy symptoms (n = 17)

Phl p 1 (33%) и Phl p 4 (24%), еще реже — к мажорным компонентам аллергенов пыльцы сорных трав — полыни Art v 1 (11%). Реже всего (8% случаев) выявлялась гиперчувствительность к мажорному аллергокомпоненту амброзии Amb a 1. Жалобы на симптомы аллергии во второй половине лета (40% пациентов) отмечались чаще, чем сенсibilизация к экстракту пыльцы полыни (32%) и к мажорным компонентам Art v 1 и Art v 3 данного аллергена (13%), что подтверждает необходимость проведения компонент-разделенной аллергодиагностики для выявления истинной сенсibilизации.

Среди детей с симптомами поллиноза в весенний период, подтвержденной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, как с жалобами, так и без жалоб на симптомы перекрестной пищевой аллергии выявлялась сенсibilизация к каким-либо продуктам растительного происхождения, содержащим белки PR-10. В обеих группах наиболее часто отмечалась сенсibilизация к компонентам аллергенов лесного ореха Cor a 1.0401 и яблока Mal d 1, чаще — с очень высоким уровнем сенсibilизации (> 15 ISU), реже всего выявлялись sIgE к компоненту аллергена сельдерея Api g 1. У пациентов с симптомами

перекрестной пищевой аллергии в 1,7 раза чаще, чем у пациентов без таких симптомов, выявлялся очень высокий уровень сенсibilизации (> 15 ISU) к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1.

Интерпретация результатов исследования

Пыльца березы, а также других деревьев семейства березовых порядка букоцветных часто является первичным сенсibilизатором к связанным с патогенозом белкам PR-10 в регионах с высокой распространенностью данных растений [17]. Наше исследование подтвердило высокий уровень сенсibilизации к аллергенам указанной группы среди педиатрической популяции Московской агломерации, где пыльца березы была ведущим аллергеном по частоте сенсibilизации.

Употребление в пищу гомологичных растительных аллергенов (фрукты семейства Rosaceae, овощи и орехи, содержащие белки PR-10) при наличии первичной сенсibilизации к пыльцевым аэроаллергенам деревьев порядка букоцветных ведет к развитию IgE-опосредованных аллергических реакций, лежащих

в основе патогенетических механизмов перекрестной пищевой аллергии, и сопровождается местными симптомами, например оральным аллергическим синдромом [18]. Для интерпретации сенсибилизации к перекрестно реагирующим аллергенам необходимо различать клинически значимые и незначимые перекрестные реакции [19]. В данном исследовании чаще всего пациенты предъявляли жалобы на перекрестные аллергические реакции при употреблении яблока, лесного ореха, персика, что коррелировало с частотой выявленной сенсибилизации к аллергокомпонентам данных продуктов, содержащих белки группы PR-10. Пациенты с симптомами перекрестной пищевой аллергии в 1,7 раза чаще имели очень высокий уровень сенсибилизации (> 15 ISU) к мажорному аллергену пыльцы березы Bet v 1. Спектр и частота выявления сенсибилизации к продуктам, содержащим белки PR-10, у пациентов с поллинозом — как с сопутствующей пищевой аллергией, так и без данных жалоб — были сопоставимыми. Все дети без жалоб на проявления перекрестной пищевой аллергии имели бессимптомную сенсибилизацию к какому-либо продукту растительного происхождения, содержащему белок PR-10. Есть группа больных, у которых развитие симптомов пищевой аллергии происходит спустя долгое время после появления первых симптомов аллергии на пыльцу. В редких случаях аллергия на пыльцу остается «бессимптомной», в то время как сенсибилизация к перекрестно реагирующим пищевым аллергенам становится клинически значимой [19]. Считается, что при отсутствии симптомов перекрестной пищевой аллергии нет необходимости исключать из рациона питания продукты с перекрестной реактивностью — даже при наличии к ним положительной сенсибилизации [19]. Однако, учитывая часто встречающуюся выраженную сенсибилизацию, особенно к белкам PR-10 лесного ореха Cor a 1.0401 и яблока Mal d 1, необходимо предупреждать пациентов с выявленной бессимптомной сенсибилизацией о возможном возникновении симптомов орального аллергического синдрома при употреблении данных продуктов в период цветения деревьев, а также во время проведения АСИТ. Данные продукты безопасно употреблять в термически обработанном виде. Диета должна назначаться индивидуально, с учетом наличия жалоб и подтвержденной сенсибилизации, чтобы избежать необоснованного исключения продуктов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены паттерны пыльцевой и пищевой сенсибилизации у детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации, в Московской агломерации, — наиболее часто встречалась сенсибилизация к экстракту и аллергокомпонентам пыльцы березы, реже — к аллергенам пыльцы тимopheевки луговой, еще реже — к пыльце полыни. Сенсибилизация к аллергенам амброзии встречалась крайне редко и только у детей, ранее проживавших в эндемичных для данного растения регионах. Среди продуктов растительного происхождения, содержащих белки группы PR-10, дети преимущественно были сенсибилизированы к аллергокомпонентам лесного ореха и яблока. Подтверждена важная роль молекулярной аллергодиагностики для определения истинной и латентной сенсибилизации к пыльцевым и пищевым аллергенам у детей. Знания о наличии бессимптомной сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с поллинозом важны для формирования персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Г. Левина — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи, окончательная доработка рукописи.

В.Г. Калугина — участие в научно-исследовательской работе, написание рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — руководитель исследовательской работы, научное редактирование, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Е.А. Вишнева — участие в исследовательской работе, редактирование рукописи.

К.С. Волков — участие в исследовательской работе, написание рукописи, составление списка литературы.

К.Э. Эфендиева — участие в исследовательской работе, редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — поисково-аналитическая работа, участие в научно-исследовательской работе.

Е.В. Кайтукова — участие в научно-исследовательской работе.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia G. Levina — participation in research work, manuscript writing, manuscript editing, final revision of the manuscript.

Vera G. Kalugina — participation in research work, manuscript writing.

Leyla S. Namazova-Baranova — leading the research work, scientific editing, final approval of the manuscript for publication.

Elena A. Vishneva — participation in research work, manuscript editing.

Konstantin S. Volkov — participation in research work, manuscript writing, reference list preparation.

Kamilla E. Efendieva — participation in research work, manuscript editing.

Anna A. Alekseeva — search and analytical work, participation in research work.

Elena V. Kaytukova — participation in research work.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

В.Г. Калугина
<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>
Л.С. Намазова-Баранова
<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
Е.А. Вишнева
<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>
К.С. Волков
<https://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

К.Е. Эфендиева
<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>
А.А. Алексеева
<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>
Е.В. Кайтукова
<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lake IR, Jones NR, Agnew M, et al. Climate change and future pollen allergy in Europe. *Environ Health Perspect.* 2017;125(3):385–391. doi: <https://doi.org/10.1289/EHP173>
2. Stemeseder T, Klinglmayr E, Moser S, et al. Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling. *Allergy.* 2017;72(5):754–763. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13071>
3. Navarro A. Rinitis. In: *Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005*. SEAIC & Schering-Plough, eds. Madrid: Editorial Luzán S; 2006. pp. 107–131.
4. Akdis CA, Agache I. *EAACI Global Atlas of Allergy*. Zurich: The European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014. 406 p.
5. Pointner L, Bethanis A, Thaler M, et al. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00341-y>
6. Purohit-Sheth T, Carr W. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(3):229–230.
7. Skypala I, Bull S, Deegan K, et al. The prevalence of PFS and prevalence and characteristics of reported food allergy: a survey of UK adults aged 18–75 incorporating a validated PFS diagnostic questionnaire. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(8):928–940. doi: <https://doi.org/10.1111/cea.12104>
8. Movsisyan MR, Hakobyan AV, Gambarov SS. Pollen food allergy syndrome (PFAS) among young Armenian adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):AB433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.981>
9. Mogensen J, Wimmer R, Larsen J, et al. The major birch allergen, Bet v 1, shows affinity for a broad spectrum of physiological ligands. *J Biol Chem.* 2002;277(26):23684–23692. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202065200>
10. Simpson A, Tan VY, Winn J, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1200–1206. doi: <https://doi.org/10.1164/rccm.200907-11010C>
11. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, O'B Hourihane J, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(2):195–209. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12066>
12. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(5):454–461. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x>
13. Sindher SB, Long A, Acharya S, et al. The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(2):190–204. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8678-z>
14. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
15. Westwood M, Ramaekers B, Lang S, et al. ImmunoCAP® ISAC and Microtest for multiplex allergen testing in people with difficult to manage allergic disease: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2016;20(67):1–178. doi: <https://doi.org/10.3310/hta20670>
16. Hamilton RG, Adkinson FN. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):213–225; quiz 226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.046>
17. Biedermann T, Winther L, Till SJ, et al. Birch pollen allergy in Europe. *Allergy.* 2019;74(7):1237–1248. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13758>
18. Price A, Ramachandran S, Smith GP, et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78–88. doi: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000087>
19. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70:1079–1090. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12666>

Статья поступила: 18.10.2022, принята к печати: 28.10.2022.
The article was submitted 18.10.2022, accepted for publication 28.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **адрес:** 113999, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10 Fotievoi str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **e-mail:** julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Калугина Вера Геннадьевна [**Vera G. Kalugina**, MD]; **e-mail:** v-starikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Волков Константин Станиславович, к.м.н. [**Konstantin S. Volkov**, MD, PhD]; **e-mail:** volkovks@rambler.ru; **eLibrary SPIN:** 5532-3774

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [**Kamilla E. Efendieva**, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [**Anna A. Alekseeva**, MD, PhD]; **e-mail:** aleksaa06@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [**Elena V. Kaytukova**, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, В.А. Ганковский¹, И.В. Зеленкова¹, С.Г. Губанова¹,
А.В. Пашков¹, Г.А. Каркашадзе¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Основные результаты

Автор, ответственный за переписку:

Ганковский Виктор Анатольевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, с. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: s.slom2012@yandex.ru

Обоснование. Патология полости носа и носоглотки — одна из наиболее важных и часто встречающихся проблем в педиатрии и детской оториноларингологии. Длительное затруднение носового дыхания может быть вызвано различными заболеваниями и их сочетаниями друг с другом, требует мультидисциплинарного подхода к диагностике с привлечением современных объективных методов обследования и патогенетического лечения. **Цель исследования** — разработка комплексной технологии ведения детей с патологией полости носа и носоглотки. **Методы.** В исследование были включены 240 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Все пациенты разделены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-ю группу составили 85 пациентов с подтвержденным заболеванием ЛОР-органов, 2-ю группу — 104 пациента с подтвержденным аллергическим заболеванием, контрольную группу составил 51 соматически здоровый пациент, не страдающий заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями. Методика обследования: диагностическая эндоскопия носоглотки, риноманометрия (РММ), ринорезистометрия (РРМ), ольфактометрия. **Результаты.** Полученные результаты РРМ, РММ свидетельствуют, что при уменьшении носового сопротивления увеличивается скорость потока воздуха, проходящего через полость носа. Носовое сопротивление у детей с различными заболеваниями ЛОР-органов и/или различными аллергическими заболеваниями выше, а скорость потока воздуха — ниже в сравнении с контрольной группой. После анемизации деконгестантами слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление уменьшилось во всех исследуемых группах, значимо у пациентов с обострением аллергических заболеваний дыхательных путей и у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов; скорость потока воздуха также возросла во всех исследуемых группах, значимо в группах детей с аллергическими заболеваниями и заболеваниями ЛОР-органов. По-видимому, это связано не только с анатомическими особенностями (искривление носовой перегородки), но и с воспалительными изменениями полости носа и носоглотки, такими как гипертрофия и воспаление аденоидов, сохраняющаяся отечность слизистой оболочки полости носа при аллергическом рините. На основании проведенного исследования нами представлен алгоритм диагностики детей с патологией полости носа и носоглотки. Предложены практические рекомендации: 1) всем пациентам с жалобами на длительное затруднение носового дыхания необходимы не только осмотр врача-оториноларинголога, но и проведение диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки; 2) при выявлении выраженного искривления носовой перегородки и наличии жалоб на длительное затруднение носового дыхания необходимо применять функциональные методы исследования носового дыхания (РРМ, РММ) для обоснования выбора тактики лечения; 3) детям с жалобами на длительное затруднение носового дыхания и подтвержденным аллергическим заболеванием (аллергический ринит, поллиноз и др.), в том числе в сочетании с гипертрофией аденоидов и/или воспалительными заболеваниями полости носа и носоглотки, использование РРМ, РММ позволит определить оптимальную тактику лечения; 4) всем пациентам с подтвержденными хроническими заболеваниями ЛОР-органов должен быть проведен осмотр врача-аллерголога, а при необходимости — комплексное аллергологическое обследование. **Заключение.** Разработанный комплексный подход к ведению детей с патологией полости носа и носоглотки является инновационным и представляет собой технологию персонализированного применения современных, объективных методов диагностики состояния полости носа и носоглотки. Представленный алгоритм диагностики и практические рекомендации позволяют в сжатые сроки установить диагноз и определиться с тактикой лечения. Использование в клинической практике данных исследований позволит контролировать эффективность терапии, в том числе с применением различных фармакотерапевтических стратегий, заболеваний полости носа и носоглотки у детей. Своевременное объективное обследование и патогенетическое лечение позволяют не допустить хронизации патологического процесса ЛОР-органов. Особенно это актуально в детском возрасте, так как предоставляет детям наилучший шанс здорового роста и развития.

Ключевые слова: риноманометрия, ринорезистометрия, эндоскопия полости носа и носоглотки, обоняние, ольфактометрия, аллергический ринит

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Ганковский В.А., Зеленкова И.В., Губанова С.Г., Пашков А.В., Каркашадзе Г.А., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е. Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Основные результаты. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(5):404–411. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2467>

ОБОСНОВАНИЕ

Патология полости носа и носоглотки — одна из наиболее важных и часто встречающихся проблем в педиатрии и детской оториноларингологии. В последнее время наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости гипертрофии аденоидов у детей. Во время сна гипертрофированная ткань аденоидов может вызывать выраженное нарушение дыхания вплоть до апноэ вследствие интермиттирующей обструкции верхних дыхательных путей. Также может происходить затекание отделяемого из полости носа и носоглотки в нижние дыхательные пути, что приводит к упорному кашлю. Другой проблемой, связанной с гипертрофией аденоидов, является близость их расположения к глоточным устьям слуховых труб. Лимфоидная ткань может нарушать поступление воздуха в барабанную полость, что, в свою очередь, способно приводить к развитию острых и хронических средних отитов, влияющих на слух, развитие ребенка, его успеваемость [1].

Искривление перегородки носа является еще одной из возможных причин длительного ухудшения дыхания через нос. Существуют две основные причины деформации перегородки носа: первая связана с травматическим фактором и отсутствием адекватной медицинской помощи в первые 10 дней с момента травмы; вторая —

с физиологическими особенностями. В последнем случае неравномерность роста мозговой и лицевой частей черепа, а также разных частей перегородки приводит к деформации — латеральному изгибу, некоторые участки могут утолщаться, возникают костные наросты — шипы и гребни [1, 2]. При наличии существенного искривления перегородки носа, выраженном затруднении дыхания через нос и различных осложнениях по показаниям проводят септопластику. Также вызывать ухудшение дыхания через нос могут различные заболевания, такие как острые риниты, аденоидиты, острые и хронические риносинуситы. Чем младше ребенок, тем тяжелее протекают подобные заболевания [1, 3].

Аллергические заболевания верхних дыхательных путей достаточно часто являются причиной затруднения дыхания через нос. Так, в России частота встречаемости у детей аллергического ринита составляет 11,7%. В основе заболевания лежит IgE-зависимая активация тучных клеток в слизистой оболочке полости носа, сопровождающаяся выделением медиаторов аллергии. Различают сезонный (клинические симптомы проявляются ежегодно в одно и то же время) и круглогодичный аллергический ринит (клинические симптомы не связаны с сезонными явлениями внешней среды). Зачастую болезнь проявляется ринореей, зудом в носу, чиханием [4–7].

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Viktor A. Gankovsky¹, Irina V. Zelenkova¹, Svetlana G. Gubanova¹, Alexander V. Pashkov¹, George A. Karkashadze¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Complex Approach to the Diagnosis of Children with Nasal and Nasopharyngeal Pathology. Key Results

Background. Nasal and nasopharyngeal pathology is one of the most important and widespread challenge in pediatrics and pediatric otorhinolaryngology. Prolonged nasal breathing difficulty can be caused by various diseases and their combinations. It requires multidisciplinary approach to diagnosis with the involvement of modern examination methods and pathogenetic treatment. **Objective. The aim of the study** is to develop complex technology for the management of children with nasal and nasopharyngeal pathologies. **Methods.** The study included 240 children aged from 6 to 18 years. All patients were divided into 3 groups, comparable by sex and age: Group 1 — 85 patients with confirmed ENT-organ disease, Group 2 — 104 patients with confirmed allergic disease, control group — 51 somatically healthy patients who did not have any ENT-organ or allergic diseases. Examination procedures: diagnostic nasopharyngeal endoscopy, rhinomanometry (RMM), rhinoresistometry (RRM), olfactometry. **Results.** The obtained results (RRM, RMM) have shown that air flow rate in nasal cavity increased due to nasal resistance decrease. Nasal resistance was higher and air flow rate was lower in all children with various ENT-organs or allergic diseases compared to the control group. Nasal resistance decreased in all study groups (significantly in children with aggravation of allergic diseases of airways and ENT-organs diseases) as well as air flow rate increased in all study groups (significantly in Group 1 and 2) after anemisation of nasal mucosa with decongestants. Apparently, it can be associated not only with anatomical features (nasal septum deviation), but also with inflammatory features of nasal cavity and nasopharynx (adenoid hypertrophy and inflammation, persistent swelling of nasal mucosa at allergic rhinitis). We would like to present the algorithm for diagnosis of children with nasal and nasopharyngeal pathologies according to the study results. The following practical guidelines have been proposed: 1) all patients with complaints on prolonged nasal breathing difficulties require not only otorhinolaryngologist examination, but also diagnostic endoscopy of nasal cavity and nasopharynx; 2) in case of nasal septum deviation and complaints on prolonged nasal breathing difficulties, it is necessary to perform functional methods for nasal breathing evaluating (RRM, RMM) to choose adequate treatment method; 3) the use of RRM, RMM would help to choose the optimal treatment approach in children with complaints on prolonged nasal breathing difficulties and confirmed diagnosis of allergic disease (allergic rhinitis, hay fever, etc.), also associated with adenoid hypertrophy and/or nasal cavity and nasopharynx inflammatory diseases; 4) all patients with confirmed chronic diseases of ENT-organs should be examined by allergist, and, if necessary, should undergo comprehensive allergological examination. **Conclusion.** The developed complex approach to the management of children with nasal cavity and nasopharynx pathology is innovative and represents the technology of personalized use of modern, objective methods for diagnosing the nasal cavity and nasopharynx state. The presented diagnostic algorithm and practical guidelines allow us to establish diagnosis and choose the treatment tactics within a short time. The use of these studies in clinical practice will allow to monitor the therapy efficacy (including various pharmacotherapeutic strategies) for nasal cavity and nasopharynx diseases in children. Timely examination and pathogenetic treatment will allow to prevent the chronization of pathological process in ENT-organs. This is especially crucial in childhood as it provides children with the best chance of healthy growth and development.

Keywords: rhinomanometry, rhinoresistometry, nasal and nasopharyngeal endoscopy, sense of smell, olfactometry, allergic rhinitis

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Gankovsky Viktor A., Zelenkova Irina V., Gubanova Svetlana G., Pashkov Alexander V., Karkashadze George A., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E. Complex Approach to the Diagnosis of Children with Nasal and Nasopharyngeal Pathology. Key Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):404–411. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2467>

В оценке степени назальной обструкции, помимо эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, важную роль играют функциональные методы обследования — активная передняя риноманометрия (РММ) и ринорезистометрия (РРМ). Эти методы позволяют достоверно оценить степень назальной обструкции и носовое сопротивление потоку воздуха [8]. РРМ позволяет также уточнить причину повышения носового сопротивления. В качестве параметра внутренней ширины носа применяется гидравлический диаметр, что можно использовать для надежной и объективной оценки изменений отека полости носа. По литературным данным, применение указанных методов хорошо себя зарекомендовало при патологии носоглотки и носовых раковин [9].

После появления инфекции коронавируса нового типа COVID-19 во всем мире все чаще стали обращать внимание на расстройство обоняния. В мировой литературе описаны исследования ольфакторной функции (в основном у взрослых) при различных соматических состояниях. Ольфактометрия — метод, позволяющий исследовать остроту обоняния. Во время количественной ольфактометрии врач предлагает испытуемому распознать вещества, концентрация которых рассчитана по определенной шкале, с различной степенью интенсивности запаха.

Цель исследования

Цель данного исследования — разработка комплексной технологии ведения детей с патологией полости носа и носоглотки.

МЕТОДЫ

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали первые итоги комплексного подхода к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки (Намазова-Баранова Л.С., Ганковский В.А., Зеленкова И.В. и др. Комплексный подход к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки. Первые результаты // *Педиатрическая фармакология*. 2022. Т. 19. № 1. С. 20–26. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2345>). Данная статья является продолжением проводимого научного исследования, которое выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка нового подхода к оказанию медицинской помощи детям с патологией носа и носоглотки» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № гос. регистрации N AAAA-A20-120060890064-4.

Дизайн исследования

Проведено исследование 240 пациентов с формированием трех независимых выборок — детей с ЛОР-патологией, детей с аллергическими заболеваниями и условно здоровых детей той же возрастной категории.

Условия проведения

Исследование проводилось в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва) с 2020 по 2022 г.

Критерии соответствия

В исследование были включены 85 детей с подтвержденной ЛОР-патологией, 104 пациента с подтвержденным аллергическим заболеванием и 51 условно здоровый ребенок в возрасте от 6 до 18 лет. Все дети проходили обследование и наблюдение в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Родителями или самим участником

старше 15 лет было подписано информированное добровольное согласие на обследование и обработку данных.

Критерии включения пациентов в 1-ю группу:

- 1) возраст от 6 до 18 лет;
- 2) наличие подтвержденного острого или хронического заболевания ЛОР-органов;
- 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критерии включения пациентов во 2-ю группу:

- 1) возраст от 6 до 18 лет;
- 2) наличие подтвержденного аллергического заболевания в стадии обострения;
- 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в данном исследовании.

Критерии включения пациентов в контрольную группу:

- 1) возраст от 6 до 18 лет;
- 2) отсутствие заболеваний ЛОР-органов и аллергических заболеваний;
- 3) наличие подписанной формы информированного согласия на участие в данном исследовании.

Целевые показатели исследования

Для исследования пациентов проведены РРМ, РММ, по результатам которых были получены числовые значения носового сопротивления (сПа/мл) и скорости носового потока воздуха (мл/с) как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов, а также применена разработанная авторская методика трехкомпонентной ольфактометрии (патент RU2770290C1 «Способ оценки порога обоняния у пациентов»).

Методы измерения целевых показателей

В первой части исследования у детей всех групп был проведен сбор анамнеза с выявлением жалоб на острое или хроническое заболевание ЛОР-органов, наличие аллергических заболеваний. Следующий этап диагностики заключался в оториноларингологическом осмотре с проведением диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки. Проводилась оценка степени гипертрофии аденоидов, наличия или отсутствия воспалительных изменений, искривления носовой перегородки и др. Пациенты с подозрением на аллергическое заболевание были осмотрены врачом-аллергологом, по необходимости был проведен анализ крови на IgE общий, sIgE, клинический анализ крови. По результатам лабораторных обследований было подтверждено или опровергнуто аллергическое заболевание. Всем детям была проведена ольфактометрия. В исследовании использовалась трехкомпонентная ольфактометрия по вышеупомянутой авторской методике, которая позволяет проанализировать чувствительность обонятельных рецепторов двух черепно-мозговых нервов. В качестве ольфактантов для проведения исследования были взяты 20% спиртовая настойка валерианы (1-й ольфактант), который воспринимается через обонятельный нерв, 70% водный раствор уксусной кислоты (2-й ольфактант), который воспринимается через обонятельный и тройничный нервы, и 10% водный раствор аммиака (3-й ольфактант), который воспринимается преимущественно через тройничный нерв. Все ольфактанты разводились с дистиллированной водой в 15 разных разведениях, начиная с минимального в 0,00015625% для 1-го и 2-го, в 0,000125% для 3-го ольфактанта. Последующие разведения увеличивались ровно в два раза.

Методика проведения ольфактометрии заключается в следующем. Исследователь подносит к носу испы-

туемого ольфактанты с различными разведениями. Испытуемый должен сообщить о наличии или отсутствии запаха в представленном образце. Исследование начинается с минимальной концентрации ольфактантов и продолжается до момента выявления порога обоняния. Следом необходимо подтвердить полученный результат с помощью трехкратного правильного выбора указанной концентрации ольфактанта. Контролем в данной методике выступает неольфактант, которым является дистиллированная вода. Оценка результата исследования проводилась в балльном исчислении, где 1 балл — самая высокая концентрация ольфактанта; с уменьшением концентрации баллы соизмеримо растут. Чем ниже балл, тем ниже способность к распознаванию данных запахов [10]. Также были проведены PPM и RPPM. PPM является объективным методом исследования функционирования полости носа, основанным на синхронном измерении скорости потока вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, а также разницы между внешним давлением до носовой кости и у заднего края полости носа. Данное исследование позволяет объективно оценить и проанализировать причины обструкции носовых ходов.

Исследование проводилось на аппарате RHINO-SYS. Техника измерения при PPM аналогична PPM, данные исследования проводятся двукратно с промежутком в 10 мин. После первого измерения осуществляют анемизацию слизистой оболочки полости носа раствором назальных деконгестантов в возрастной дозировке. Спустя 10 мин повторно проводят все измерения и сравнивают полученные результаты. PPM позволяет объективно оценить степень обструкции носовых ходов и понять причины повышенного сопротивления. Основными причинами сопротивления носовых ходов являются сужение воздушного канала, высокий уровень турбулентности, инспираторный коллапс носового клапана. С помощью PPM можно объективно оценить изменение отечности полости носа [11, 12]. PPM и RPPM используются для объективной оценки заложенности носа, связанной с различными острыми и хроническими заболеваниями ЛОР-органов (такими как риносинусит, аденоидит) [13], искривлением носовой перегородки и различными аллергическими заболеваниями [14]. Данные методы позволяют провести дифференциальную диагностику причин затрудненного носового дыхания между фиксированной анатомической деформацией полости носа и отечностью слизистой оболочки [15, 16].

Основной исход исследования

Основной исход — сравнительная характеристика показателей назальной обструкции, показателей ольфактометрии в основных и контрольной группах.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы одобрена Локальным этическим комитетом (протокол № 141 от 28.02.2020) в рамках утверждения плана научных работ научно-техническим советом ЦКБ РАН. Включение в исследование проводили при получении подписанного

информированного добровольного согласия на обследование от родителя или законного представителя ребенка либо от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета IBM SPSS Statistics 23 (IBM). С помощью описательной статистики были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения ($\pm\sigma$). Для оценки значимости различий средних показателей порога обоняния среди пациентов из разных групп применялся непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. За уровень значимости (асимптотическая двусторонняя значимость) принималось значение $p < 0,05$. Для оценки значимости различий средних показателей носового сопротивления и скорости потока воздуха среди пациентов из одной группы до и после анемизации полости носа применялся непараметрический *T*-критерий Вилкоксона для зависимых выборок. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки (групп) исследования

В исследование были включены 240 детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет. Основные характеристики всех групп представлены в табл. 1.

В 1-ю группу были включены дети с различными заболеваниями ЛОР-органов. Основными диагнозами, выявленными у пациентов данной группы, являлись: гипертрофия аденоидов II, II–III, III степени — у 38 (44,7%), острый аденоидит — у 29 (34,1%), хронический тонзиллит — у 35 (41,2%), искривление носовой перегородки — у 21 (24,7%), воспалительные изменения среднего уха — у 15 (17,6%), острый риносинусит — у 9 (10,6%) детей. Хронический риносинусит выявлен у 3 пациентов, которым было рекомендовано оперативное лечение.

Во 2-ю группу были включены дети с различными аллергическими заболеваниями. Основными диагнозами, выявленными у пациентов данной группы, были: аллергический персистирующий ринит — у 82 (78,8%) детей, поллиноз с проявлениями риноконъюнктивального синдрома — у 47 (45,2%), бронхиальная астма различной степени тяжести — у 23 (22,1%), атопический дерматит — у 15 (14,4%), аллергический интермиттирующий ринит — у 9 (8,6%) и пищевая аллергия — у 22 (21,1%) пациентов.

Различные заболевания, выявленные у детей 1-й и 2-й групп, могли комбинироваться одновременно у одного пациента. Так, из детей 1-й и 2-й групп (189 пациентов) с жалобами на затруднение носового дыхания у 62 (32,8%) пациентов выявлена гипертрофия аденоидов II и большей степени. Искривление носовой перегородки — у 39 (20,6%) пациентов с этими жалобами. Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, в частности ЛОР-органов, такие как острый аденоидит, острый средний отит, острый риносинусит, были выявлены у 66 (34,9%) пациентов. Другими часто

Таблица 1. Характеристика участников всех групп

Table 1. Characteristics of participants in all groups

Показатель	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Количество участников, <i>n</i>	85	104	51
Средний возраст, годы	11,4 ± 3,96	11,83 ± 3,56	11,69 ± 3,46
Девочки, %	40	27,9	41,1

выявляемыми патологиями являлись аллергический ринит, поллиноз. По результатам нашего исследования, сочетание данных аллергических заболеваний и гипертрофии аденоидов обнаружено у 27 (14,3%) пациентов.

Полученные данные свидетельствуют, что длительное затруднение носового дыхания может быть вызвано различными заболеваниями и их сочетаниями друг с другом, требует мультидисциплинарного подхода к диагностике с привлечением современных объективных методов обследования и патогенетического лечения. Отсутствие своевременного лечения может привести к хронизации процесса и ухудшить качество жизни ребенка.

Также мы проанализировали частоту встречаемости аллергических болезней у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов. Нами выявлено, что у 29 (55,8%) пациентов с диагнозом «хронический тонзиллит» и у 4 (80%) пациентов с диагнозом «экссудативный средний отит» были выявлены сопутствующие аллергические заболевания дыхательных путей. Полученные результаты подтверждают существенную роль различных аллергических заболеваний и их связь с хроническим воспалительным процессом ЛОР-органов.

Основные результаты трехкомпонентной ольфактометрии

Самый низкий порог обоняния всех представленных ольфактантов был выявлен в контрольной группе. У пациентов же 1-й и 2-й групп порог обоняния был незначительно выше по сравнению с группой здоровых детей (табл. 2, 3). Чем выше балльное значение проведенной ольфактометрии, тем ниже порог обоняния (т.е. определяются более низкие концентрации ольфактанта).

Незначительное повышение порога обоняния у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов и аллергическими заболеваниями в период обострения, по-видимому, связано с выраженной отечностью слизистой оболочки

Таблица 2. Средние показатели порога обоняния контрольной группы и группы детей с ЛОР-заболеваниями (1-я группа)

Table 2. Mean values of sense of smell threshold in the control group and the group of children with ENT-organ diseases (Group 1)

Ольфактант	Контрольная группа, баллы	1-я группа, баллы	p
Настойка валерианы	9,03 ± 1,25	8,87 ± 1,93	> 0,05
Раствор уксусной кислоты	8,74 ± 1,69	8,63 ± 1,77	> 0,05
Раствор аммиака	9,48 ± 2,51	9,25 ± 2,41	> 0,05

Таблица 3. Средние показатели порога обоняния контрольной группы и группы детей с аллергическими заболеваниями (2-я группа)

Table 3. Mean values of sense of smell threshold in the control group and the group of children with allergic diseases (Group 2)

Ольфактант	Контрольная группа, баллы	2-я группа, баллы	p
Настойка валерианы	9,03 ± 1,25	8,63 ± 2,82	> 0,05
Раствор уксусной кислоты	8,74 ± 1,69	8,51 ± 2,04	> 0,05
Раствор аммиака	9,48 ± 2,51	9,02 ± 2,34	> 0,05

ки полости носа и затруднением носового дыхания. Выявленное различие обонятельных порогов у детей с различными заболеваниями полости носа и носоглотки по сравнению со здоровыми детьми было недостоверным, жалоб на снижение обоняния не предъявлялось.

Основные результаты ринорезистометрии и риноманометрии

Нами была проведена PPM во всех исследуемых группах. С помощью PPM измерялось носовое сопротивление (сПа/мл) относительно скорости носового потока V 250 мл/с в каждой из половин носа. В контрольной группе было выявлено, что у мальчиков до анемизации слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление составило $0,74 \pm 0,49$ сПа/мл, в то время как у девочек — $0,62 \pm 0,24$ сПа/мл. После анемизации слизистой оболочки полости носа у мальчиков носовое сопротивление уменьшилось и составило $0,47 \pm 0,26$ сПа/мл, у девочек — $0,31 \pm 0,16$ сПа/мл. По данным нашего исследования, носовое сопротивление у мальчиков выше, чем у девочек, как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа. Выявленная особенность описана в различных научных публикациях [17].

Был проведен анализ показателей PPM у детей 1-й и 2-й групп.

Носовое сопротивление каждой из половин носа у детей с заболеваниями ЛОР-органов (1-я группа) до анемизации слизистой оболочки полости носа было выше, чем в группе контроля и составило $0,86 \pm 0,5$ сПа/мл. После анемизации слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление уменьшилось до уровня контрольной группы и составило $0,48 \pm 0,26$ сПа/мл ($p < 0,01$). Носовое сопротивление у детей с различными аллергическими заболеваниями (2-я группа) до анемизации слизистой оболочки полости носа было еще выше и составило $1,01 \pm 0,58$ сПа/мл. После анемизации слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление уменьшилось, но не достигло показателей контрольной группы и составило $0,61 \pm 0,39$ сПа/мл ($p < 0,01$).

Во всех исследуемых группах нами была проведена PPM. С ее помощью измерялась скорость потока воздуха (мл/с) при давлении 150 Па в каждой из половин носа. Результаты свидетельствуют, что до анемизации слизистой оболочки полости носа скорость потока воздуха в группе контроля составляла 260 ± 57 мл/с. После анемизации слизистой оболочки полости носа у этих пациентов скорость потока воздуха возросла до 310 ± 113 мл/с. ($p < 0,05$).

Скорость потока воздуха в каждой из половин носа у детей с заболеваниями ЛОР-органов (1-я группа) до анемизации слизистой оболочки полости носа составила 230 ± 85 мл/с. Этот показатель является более низким, чем в контрольной группе. После анемизации слизистой оболочки полости носа скорость потока воздуха увеличилась, но не достигла значений контрольной группы, до 286 ± 127 мл/с ($p < 0,01$). Скорость потока воздуха у детей с различными аллергическими заболеваниями (2-я группа) до анемизации слизистой оболочки полости носа была еще ниже (196 ± 83 мл/с). После анемизации слизистой оболочки полости носа скорость потока воздуха увеличилась, как и в первой группе, до 288 ± 120 мл/с ($p < 0,01$).

Необходимо отметить особенности полученных результатов PPM у пациентов с искривлением носовой перегородки. Диагноз «искривление носовой перегородки» встречается у 39 (20,6%) пациентов из 1-й и 2-й групп. У пациентов с искривлением носовой перегородки из 1-й

группы носовое сопротивление до анемизации слизистой оболочки полости носа составило $0,93 \pm 0,35$ сПа/мл, а у пациентов из 2-й группы — $1,11 \pm 0,52$ сПа/мл. После анемизации слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление у детей 1-й группы составило $0,57 \pm 0,22$ сПа/мл ($p < 0,05$), у детей из 2-й группы — $0,71 \pm 0,53$ сПа/мл ($p < 0,05$). Носовое сопротивление у данных пациентов выше средних значений в группах как до, так и после анемизации слизистой оболочки полости носа. Полученные результаты подтверждают, что искривление носовой перегородки является дополнительным фактором, увеличивающим носовое сопротивление и тем самым ухудшающим носовое дыхание.

Методы РММ и РРМ широко применяются для диагностики различных патологий полости носа у пациентов старше 18 лет. Как функциональные методы исследования полости носа они незаслуженно недооценены в детской практике. Практически нет научных публикаций, связанных с исследованиями применения этих методов у детей. Анализ наших данных РММ и РРМ свидетельствует о необходимости использования указанных методов исследования у детей с различными заболеваниями полости носа и носоглотки.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенной ольфактометрии, порог обоняния всех трех ольфактантов у пациентов 1-й группы (дети

с различными заболеваниями ЛОР-органов) и у пациентов 2-й группы (дети с аллергическими заболеваниями дыхательных путей) был выше, но достоверно не отличался от показателей контрольной группы. Жалоб на снижение обоняния дети и их родители не предъявляли.

Полученные результаты объективных методов исследования функционирования носа (РРМ, РММ) подтверждают, что при уменьшении носового сопротивления увеличивается скорость потока воздуха, проходящего через полость носа. Носовое сопротивление у пациентов 1-й группы (дети с различными заболеваниями ЛОР-органов) и у пациентов 2-й группы (дети с аллергическими заболеваниями дыхательных путей) выше, а скорость потока воздуха ниже по сравнению с контрольной группой. После проведенной анемизации деконгестантами слизистой оболочки полости носа носовое сопротивление уменьшилось во всех исследуемых группах, значимо ($p < 0,01$) — у пациентов с обострением аллергических заболеваний дыхательных путей и у пациентов с заболеваниями ЛОР-органов. Скорость потока воздуха возросла во всех исследуемых группах, значимое ($p < 0,01$) увеличение выявлено также в группах детей с аллергическими заболеваниями и заболеваниями ЛОР-органов.

По-видимому, более высокое носовое сопротивление и низкая скорость потока воздуха, проходящего через полость носа, как до, так и после анемизации деконгестантами слизистой оболочки полости носа

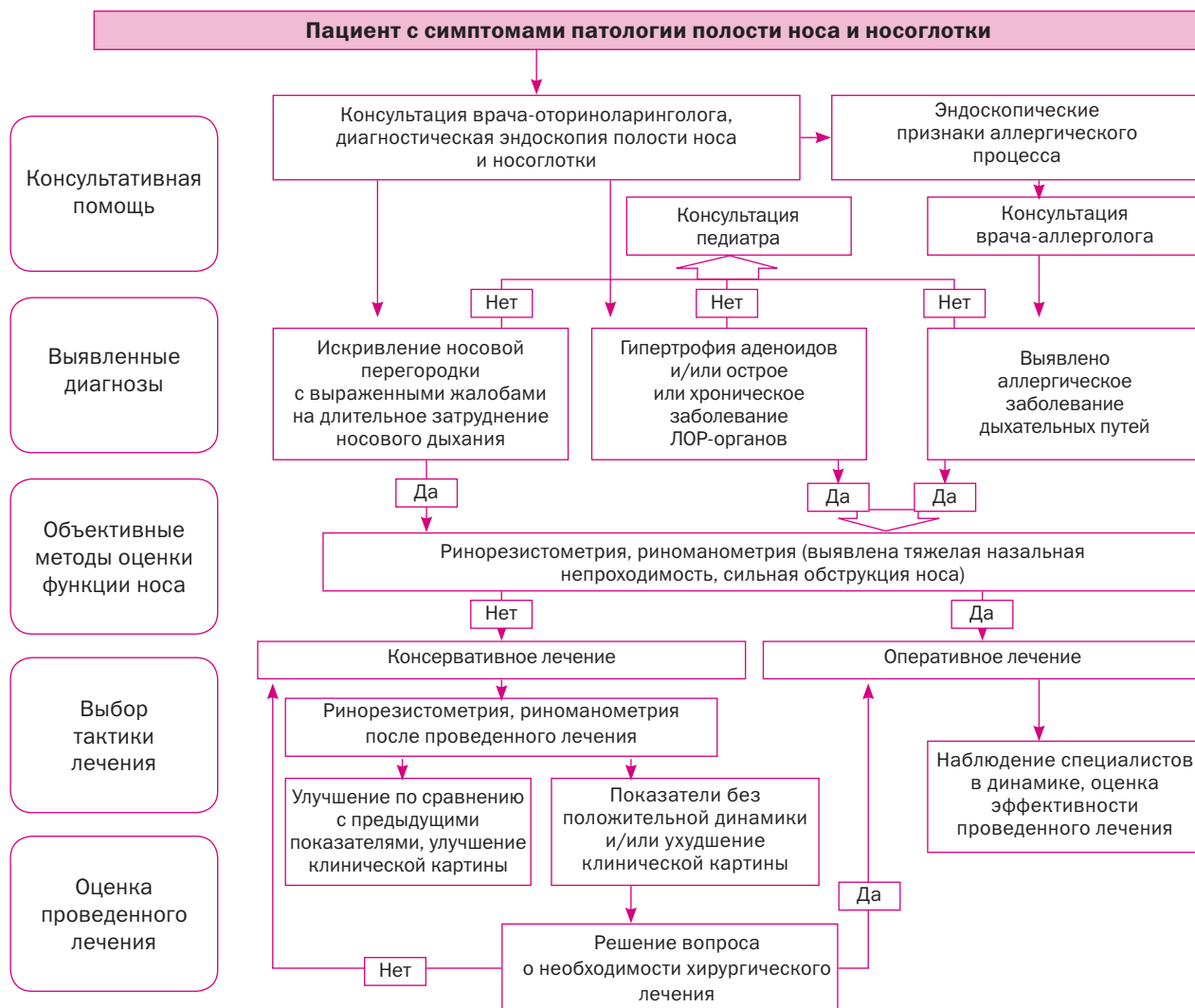


Рисунок. Алгоритм диагностики детей с патологией полости носа и носоглотки

Figure. Diagnostic algorithm for children with nasal and nasopharyngeal pathology

у детей из 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля связаны с анатомическими и воспалительными особенностями полости носа и носоглотки, такими как искривление носовой перегородки, гипертрофия и воспаление аденоидов, аллергический отек слизистой оболочки полости носа и др.

На основании проведенного исследования авторами представлены алгоритм диагностики и практические рекомендации детям с патологией полости носа и носоглотки (см. рисунок).

Практические рекомендации

Всем пациентам с жалобами на длительное затруднение носового дыхания необходимы не только осмотр врача-оториноларинголога, но и проведение диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки.

При выявлении выраженного искривления носовой перегородки и наличии жалоб на длительное затруднение носового дыхания необходимо применять функциональные методы исследования носового дыхания (PPM, PMM) для обоснования выбора тактики лечения. Также применение PPM и PMM позволяет оценить эффективность хирургического лечения перегородки носа в дальнейшем.

Детям с жалобами на длительное затруднение носового дыхания и подтвержденным аллергическим заболеванием (аллергический ринит, полиноз и др.), в том числе в сочетании с гипертрофией аденоидов и/или воспалительными заболеваниями полости носа и носоглотки, для динамического контроля проводимого лечения необходимо использование объективных методов исследования функционирования носа (PPM, PMM).

Всем пациентам с подтвержденными хроническими заболеваниями ЛОР-органов должен быть проведен осмотр врача-аллерголога, при необходимости — комплексное аллергологическое обследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе мы представили результаты научного обоснования комплексного подхода к диагностике детей с патологией полости носа и носоглотки, включающего клинический осмотр врача-оториноларинголога, аллерголога и такие исследования, как диагностическая эндоскопия носоглотки, ольфактометрия, PPM, RPPM и др. На основании проведенного исследования нами представлены алгоритм диагностики и практические рекомендации детям с патологией полости носа и носоглотки. Полученные данные позволяют как оптимизировать подход к диагностике (комплексность и малоинвазивность), так и персонализировать лечение пациентов с различной патологией полости носа и носоглотки и тем самым улучшить качество их жизни. Использование в клинической практике данных исследований позволит контролировать эффективность терапии (в том числе с применением различных фармакотерапевтических стратегий) заболеваний полости носа и носоглотки у детей. Своевременное объективное обследование и патогенетическое лечение позволяют не допустить хронизации патологического процесса ЛОР-органов. Особенно это актуально в детском возрасте, когда сохранение и укрепление здоровья представляется нам более перспективным для формирования здорового долголетия каждого человека.

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — научное руководство, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов.

В.А. Ганковский — сбор данных, разработка дизайна исследования, проведение критического анализа материалов и формирование выводов, написание текста рукописи.

И.В. Зеленкова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

С.Г. Губанова — сбор данных, обзор и подбор публикаций по теме статьи.

А.В. Пашков — обзор и подбор публикаций по теме статьи.

Г.А. Каркашадзе — поиск источников литературы, их анализ по части ольфактометрии.

Е.А. Вишнева — поиск источников литературы, их анализ по части аллергологии.

Е.В. Кайтукова — поиск источников литературы, их анализ по части аллергологии.

К.Е. Эфендиева — поиск источников литературы, их анализ по части аллергологии.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — academic advising, study design, critical analysis of materials and drawing conclusions.

Viktor A. Gankovsky — data collection, study design, critical analysis of materials and drawing conclusions, manuscript writing.

Irina V. Zelenkova — data collection, review and selection of publications on the manuscript topic.

Svetlana G. Gubanova — data collection, review and selection of publications on the manuscript topic.

Alexander V. Pashkov — review and selection of publications on the manuscript topic.

George A. Karkashadze — search for literature sources, their analysis in terms of olfactometry.

Elena A. Vishneva — search for literature sources, their analysis in terms of allergology.

Elena V. Kaytukova — search for literature sources, their analysis in terms of allergology.

Kamilla E. Efendieva — search for literature sources, their analysis in terms of allergology.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

В.А. Ганковский

<https://orcid.org/0000-0003-4962-6998>

И.В. Зеленкова

<https://orcid.org/0000-0001-6158-9064>

С.Г. Губанова

<https://orcid.org/0000-0001-7649-5933>

А.В. Пашков

<https://orcid.org/0000-0002-3197-2879>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Богомилский М.Р., Чистякова В.Р. *Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство*. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. — С. 163–184, 225–248. [Bogomil'skii MR, Chistyakova VR. *Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste: National leadership*. Short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. pp. 163–184, 225–248. (In Russ).]
2. Красножен В.Н., Щербakov Д.А., Володеев А.В. и др. Морфологические и клинические аспекты искривления перегородки носа // *Вестник оториноларингологии*. — 2017. — Т. 82. — № 3. — С. 25–27. — doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201782325-27> [Krasnozhen VN, Shcherbakov DA, Volodееv AV, et al. The morphological and clinical aspects of the curvature of the nasal septum. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(3):25–27. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201782325-27>]
3. Шахова Е.Г. Современный взгляд на проблему ринита // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2018. — № 5. — С. 3–6. [Shakhova EG. A current view on the problem of rhinitis. *RMJ. Medical Review*. 2018;(5):3–6. (In Russ).]
4. Морозова С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на проблему диагностики и лечения // *РМЖ*. — 2015. — № 9. — С. 492. [Morozova SV. Allergicheskii rinit: sovremennyi vzglyad na problemu diagnostiki i lecheniya. *RMJ*. 2015;(9):492. (In Russ).]
5. Трущенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // *Астма и аллергия*. — 2014. — № 1. — С. 3–9. [Trushenko NV. Allergicheskii rinit: sovremennyi vzglyad na patogenez, diagnostiku i lechenie. *Astma i allergiya*. 2014;(1):3–9. (In Russ).]
6. Хаджиева З.Д., Поздняков Д.И., Рыбалко А.Е. и др. Современный взгляд на аллергический ринит: патогенез, диагностика и терапия // *Фармация*. — 2019. — Т. 68. — № 4. — С. 5–10. — doi: <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-01> [Khadzhiyeva ZD, Pozdnyakov DI, Rybalko AE, et al. A modern view on allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Pharmacy*. 2019;68(4):5–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-01>]
7. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. — М.: Оригинал-макет; 2015. — С. 8–30. [RADAR. *Allergicheskii rinit u detei: Recommendations and algorithm for pediatric allergic rhinitis*. Moscow: Original-maket; 2015. pp. 8–30. (In Russ).]
8. Zicari AM, Magliulo G, Rugiano A, et al. The role of rhinomanometry after nasal decongestant test in the assessment of adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(3):352–356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.12.006>
9. Calvo-Henriquez C, Branco AM, Lechien JR, et al. What is the relationship between the size of the adenoids and nasal obstruction? A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;151:110895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110895>
10. Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Зеленкова И.В. и др. Нерандомизированное сравнительное исследование обоняния у детей, перенесших COVID-19. Промежуточные результаты // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 6. — С. 502–507. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201> [Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, Zelenkova IV, et al. Non-Randomized Comparative Study of Olfaction in post-COVID-19 Children. Intermediary Results. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):502–507. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i6.2201>]
11. Губанова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Пашков А.В. и др. Современные диагностические исследования в ринологии: необходимое и достаточное // *Педиатрическая фармакология*. — 2020. — Т. 17. — № 5. — С. 450–454. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2183> [Gubanova SG, Namazova-Baranova LS, Pashkov AV, et al. Modern Diagnostic Studies in Rhinology: Necessary and Sufficient. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric Pharmacology*. 2020;17(5):450–454. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i5.2183>]
12. Martins de Oliveira GM, Rizzo JÁ, Camargos PA, et al. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? *Rhinology*. 2015;53(2):160–166. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin14.048>
13. Varyanskaya A, Lopatin A. Efficacy of long-term low-dose macrolide therapy in preventing early recurrence of nasal polyps after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(7):533–541. doi: <https://doi.org/10.1002/alr.21318>
14. de Souza Campos Fernandes S, Ribeiro de Andrade C, da Cunha Ibiapina C. Application of Peak Nasal Inspiratory Flow reference values in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology*. 2014;52(2):133–136. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhino13.158>
15. Chin D, Marcells G, Malek J, et al. Nasal peak inspiratory flow (NPIF) as a diagnostic tool for differentiating decongestable from structural nasal obstruction. *Rhinology*. 2014;52(2):116–121. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin13.126>
16. Fuller JC, Levesque PA, Lindsay RW. Functional septorhinoplasty in the pediatric and adolescent patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;111:97–102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.003>
17. Schriever VA, Agosin E, Altundag A, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. *J Pediatr*. 2018;198:265–272.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.011>

Статья поступила: 03.10.2022, принята к печати: 25.10.2022
The article was submitted 03.10.2022, accepted for publication 25.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 113999, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 Fotievoi str., building 1, Moscow, 113999, Russian Federation]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com, **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Ганковский Виктор Анатольевич, к.м.н. [Viktor A. Gankovskiy, MD, PhD]; **e-mail:** s.slono2012@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 2745-7739

Зеленкова Ирина Валерьевна [Irina V. Zelenkova, MD]; **eLibrary SPIN:** 8275-0163

Губанова Светлана Геннадьевна, к.м.н. [Svetlana G. Gubanova, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 9275-0163

Пашков Александр Владимирович, д.м.н. [Alexander V. Pashkov, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 2779-8496

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [George A. Karkashadze, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [Elena A. Vishneva, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru, **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Кайтукова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Kaytukova, MD, PhD]; **e-mail:** sunrise_ok@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1272-7036

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **e-mail:** kamillaef@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

А.А. Иванов¹, Т.В. Куличенко²¹ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Полипрагмазия при лечении инфекционного мононуклеоза: серия клинических случаев

Автор, ответственный за переписку:

Иванов Артем Александрович, врач-педиатр ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9, корпус 1А, **тел. раб.:** +7 (499) 236-47-96, **тел. моб.:** +7 (916) 363-27-73, **e-mail:** IvanovAA32@zdrav.mos.ru

Обоснование. Инфекционный мононуклеоз — это острое вирусное заболевание, зачастую толкающее педиатров, особенно амбулаторного звена, на назначение антибактериальных препаратов. Однако вирусные инфекции, даже протекающие с длительной лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации, не нуждаются в антибактериальной терапии. Неоправданное назначение антибиотиков приводит к нарастанию противомикробной резистентности, увеличению стоимости лечения и формированию у пациентов неправильной концепции терапии. **Описание клинического случая.** Авторами приведено 3 клинических случая типичного течения инфекционного мононуклеоза у детей, при котором пациенты получали необоснованную антибактериальную терапию тремя и более препаратами в отсутствие клинических и лабораторных признаков бактериальной инфекции. **Заключение.** Пациенты с инфекционным мононуклеозом не требуют назначения антибактериальной терапии в связи с вирусным генезом заболевания — вне зависимости от длительности и тяжести течения, за исключением случаев доказанной сопутствующей бактериальной инфекции.

Ключевые слова: доказательная медицина, лечение, инфекционный мононуклеоз, клинический случай, антибиотики, полипрагмазия, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Иванов А.А., Куличенко Т.В. Полипрагмазия при лечении инфекционного мононуклеоза: серия клинических случаев. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(5):412–416. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2462>

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекционный мононуклеоз — это острое вирусное заболевание, чаще вызываемое вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), характеризующееся основной триадой симптомов: лихорадка, тонзиллит и шейная лимфаденопатия [1]. При инфекционном мононуклеозе симптомы интоксикации и лихорадка могут сохраняться длительно и в среднем продолжаются до 10–14 дней [2, 3]. Длительность симптомов зачастую вынуждает врачей назначать пациентам антибактериальные пре-

параты. При этом частота осложнений редко превышает 1% случаев [2]. Также нужно отметить, что в амбулаторном звене в целом распространено необоснованное назначение антибактериальных препаратов, в том числе при остром тонзиллофарингите: до 52% детей получают системные антибиотики [4]. Бесконтрольное проведение антибактериальной терапии приводит к развитию резистентности бактерий к противомикробным препаратам, что является одной из основных проблем мирового здравоохранения [5, 6]. Кроме того, назначение анти-

Artem A. Ivanov¹, Tatiana V. Kulichenko²¹ Morozov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Polypharmacy in Infectious Mononucleosis Management: Case Series

Background. Infectious mononucleosis is acute viral disease that often forces pediatricians, especially in outpatient departments, to prescribe antibiotics. However, viral infections even with prolonged fever and marked intoxication symptoms do not require antibacterial therapy. Unreasonable antibiotics' administration leads to increase in antibiotic resistance, increase of treatment cost, and development of incorrect therapy understanding in patients. **Clinical case description.** The authors presented 3 clinical cases of infectious mononucleosis with typical course in children. All patients were unreasonably administered antibacterial therapy with three or more drugs in absence of any clinical and laboratory signs of bacterial infection. **Conclusion.** Patients with infectious mononucleosis do not require antibacterial therapy due to viral origin of the disease, regardless disease course duration and severity, except the cases with confirmed comorbid bacterial infection.

Keywords: evidence-based medicine, management, infectious mononucleosis, clinical case, antibiotics, polypharmacy, antibiotic resistance

For citation: Ivanov Artem A., Kulichenko Tatiana V. Polypharmacy in Infectious Mononucleosis Management: Case Series. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):412–416. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2462>

биотиков пенициллинового ряда, которые являются препаратами выбора при лечении многих бактериальных инфекций, приводит к появлению специфических высыпаний (амоксциллин-ассоциированная сыпь), не только повышающих тревожность родителей, но и зачастую ложно трактуемых как аллергическая реакция на данную группу препаратов и впоследствии ограничивающих их применение в клинической практике [7, 8]. Целью данной статьи является представление клинических случаев, где пациенты получали множественную необоснованную антибактериальную терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте 1

Девочка, 14 лет, наблюдалась педиатром амбулаторно с жалобами на лихорадку, боль в горле. На 5-е сут лихорадки назначен амоксициллин, который пациентка принимала в течение 6 дней. На фоне антибактериальной терапии лихорадка сохранялась, в связи с чем амбулаторно проведена рентгенография органов грудной клетки (ОГК): очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Пациентка была переведена на прием цефиксима, на 2-й день приема отмечено появление высыпаний, что потребовало обращения в службу скорой медицинской помощи (СМП). В приемном отделении стационара повторно проведена рентгенография ОГК, в клиническом анализе крови выявлен лимфоцитарный лейкоцитоз. Учитывая сохранение лихорадки, пациентке назначен мидекамицин. На 2-е сут приема мидекамицина отмечались подъемы температуры тела до субфебрильных значений и усиление сыпи, в связи с чем пациентка госпитализирована в стационар.

Физикальная диагностика

При осмотре — субфебрилитет (37,6 °C), шейная лимфаденопатия, катаральные явления (затруднение носового дыхания, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, единичные афтозные элементы), тонзиллит. Со

стороны кожных покровов отмечалась яркая пятнисто-папулезная сыпь, локализованная в области конечностей и лица. Гепатомегалия, нижний край печени +3 см от края реберной дуги по среднеключичной линии.

Предварительный диагноз

Инфекционный мононуклеоз.

Динамика и исходы

В стационаре продолжена антибактериальная терапия мидекамицином, а также назначены антигистаминные препараты (хлоропирамин). По результатам полученных лабораторных исследований маркеры воспаления не были повышены (табл. 1), отмечались лимфоцитарный лейкоцитоз, умеренный цитоллиз (АЛТ — до 166 Ед/л, референсный интервал 7,0–34,0 Ед/л; АСТ — до 104 Ед/л, референсный интервал 8,0–45,0 Ед/л). По данным серологического исследования выявлены положительные маркеры ВЭБ (табл. 2), на основании чего выставлен клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии». Период госпитализации составил 6 койко-дней, лихорадка и катаральные явления купированы, высыпания с угасанием, синдром цитоллиза с уменьшением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, рекомендован медицинский отвод от вакцинации на 6 мес.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

О пациенте 2

Мальчик, 8 лет, наблюдался педиатром амбулаторно с жалобами на лихорадку до фебрильных значений, на 3-и сут лихорадки присоединились явления тонзиллита, в связи с чем педиатр назначил амоксициллин. На 2-й день приема амоксициллина появились высыпания, препарат заменен на цефуоксима аксетил, который пациент принимал в течение 5 сут. Однако лихорадка, боль в горле, явления тонзиллита сохранялись, и в терапию

Таблица 1. Лабораторные показатели пациентов

Table 1. Patients' laboratory findings

	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	Гранулоциты, × 10 ⁹ /л	СРБ, мг/л	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л
Пациент 1	18	12	3,7	0,8	56,1	32,4
Пациент 2	17,9	12	3,8	6,6	124,1	131,7
Пациент 3	12	7,8	2,6	11	66,9	45,8

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note. CRP (СРБ) — C-reactive protein; ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase.

Таблица 2. Маркеры герпесвирусных инфекций

Table 2. Herpes virus infections markers

	ВЭБ					ЦМВ			ВГЧ-6
	IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA	ДНК	IgM	IgG	ДНК	ДНК
Пациент 1	пол.	пол.	пол.	отр.	—	отр.	отр.	—	—
Пациент 2	пол.	пол.	пол.	отр.	пол.	отр.	пол.	отр.	отр.
Пациент 3	пол.	пол.	пол.	отр.	пол.	отр.	отр.	отр.	отр.

Примечание. ВЭБ — вирус Эпштейна – Барр; ЦМВ — цитомегаловирус; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа; VCA — viral capsid antigen; EA — early antigen; EBNA — Epstein – Barr nuclear antigen; «пол.» — положительно; «отр.» — отрицательно; «—» — не определялся. Определение ДНК проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Note. EBV (ВЭБ) — Epstein – Barr virus; CMV (ЦМВ) — cytomegalovirus; HHV-6 (ВГЧ-6) — human herpesvirus 6; VCA — viral capsid antigen; EA — early antigen; EBNA — Epstein – Barr nuclear antigen; «pos» — positive; «neg» — negative; «—» — not determined. DNA was determined via polymerase chain reaction.

был добавлен азитромицин. Учитывая сохранение лихорадки на фоне приема третьего антибиотика, самостоятельно обратились в стационар.

Физикальная диагностика

При осмотре пациент не лихорадил. Отмечались шейная и тонзиллярная лимфаденопатия, катаральные явления (затруднение носового дыхания, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек), тонзиллит. Гепатоспленомегалия.

Предварительный диагноз

Инфекционный мононуклеоз.

Динамика и исходы

В стационаре продолжена антибактериальная терапия препаратом цефтриаксон и назначена противовирусная терапия ацикловиром. По результатам полученных лабораторных исследований маркеры воспаления повышены незначительно, ниже порогового уровня вероятной бактериальной инфекции (см. табл. 1), отмечались лимфоцитарный лейкоцитоз, повышение АЛТ и АСТ до 3 норм (124,1 и 131,7 Ед/л соответственно). При проведении рентгенографии ОГК очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. По рентгенографии придаточных пазух носа выявлены отек и утолщение слизистой оболочки левой гайморовой пазухи, что расценено отоларингологом как признаки риносинусита. По данным серологического исследования выявлены положительные маркеры ВЭБ (см. табл. 2), на основании чего выставлен клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии». Период госпитализации составил 6 койко-дней, лихорадка, катаральные явления и высыпания купированы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

О пациенте 3

Мальчик, 6 лет, наблюдался педиатром амбулаторно с жалобами на субфебрилитет, боль в горле. Пациент получал симптоматическое лечение без эффекта, в связи с чем назначен амоксициллин. На фоне 5-дневного курса антибактериальной терапии — без улучшений, отмечались подъемы температуры до фебрильных значений, мама заметила увеличение шейных лимфатических узлов. В клиническом анализе крови лимфоцитарный лейкоцитоз, выявлены атипичные мононуклеары, в связи с чем участковым педиатром назначен азитромицин. На 2-е сут приема азитромицина появились высыпания, вышеописанные жалобы сохранялись. Через 4 дня отмечались подъемы температуры тела до 40,0 °С, в повторном анализе крови сохранялись лейкоцитоз (до $28,3 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз, атипичные мононуклеары. Пациент переведен на прием цефиксима, на фоне приема которого лихорадка сохранялась, в связи с чем бригадой СМП доставлен в стационар.

Физикальная диагностика

При осмотре пациент фебрильно лихорадит (38,4 °С), шейная и тонзиллярная лимфаденопатия, катаральные явления (затруднение носового дыхания, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек), тонзиллит. Со стороны кожных покровов отмечались единичные пятнистые элементы в стадии угасания. Гепатоспленомегалия.

Предварительный диагноз

Инфекционный мононуклеоз.

Динамика и исходы

В стационаре продолжена антибактериальная терапия препаратом цефтриаксон и назначена противовирусная терапия ацикловиром. По результатам полученных лабораторных исследований маркеры воспаления повышены незначительно, ниже порогового уровня вероятной бактериальной инфекции (см. табл. 1), отмечались лимфоцитарный лейкоцитоз, изолированное повышение АЛТ до 1,5 норм (66,9 Ед/л). При проведении рентгенографии ОГК очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. По данным серологического исследования выявлены положительные маркеры ВЭБ (см. табл. 2), на основании чего выставлен клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии». Период госпитализации составил 6 койко-дней, лихорадка, катаральные явления и высыпания купированы. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендован медицинский отвод от вакцинации на 6 мес.

Прогноз

Прогноз заболевания благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инфекционный мононуклеоз — вирусная инфекция, часто встречающаяся в педиатрической практике. Зачастую протекает с типичной клинической картиной и не представляет диагностической сложности как для опытных педиатров, так и для начинающих. Несмотря на это, повсеместно имеют место случаи назначения антибактериальной терапии при данном заболевании, имеющем исключительно вирусный генез [1].

Вероятно, многих врачей настораживает длительность лихорадки, однако продолжительность лихорадочного периода не может свидетельствовать о наличии бактериальной инфекции, а при инфекционном мононуклеозе лихорадка способна сохраняться до 10 дней [2, 3]. В некоторых случаях отмечается повышение С-реактивного белка (СРБ), который в рутинной практике используется в качестве маркера бактериального воспаления. Но данные клинических исследований показывают, что **уровень СРБ может повышаться и при вирусных инфекциях, в частности при инфекционном мононуклеозе**, и не свидетельствует о наличии бактериального очага инфекции [9]. Ввиду наличия затрудненного дыхания, периорбитальных отеков при данном заболевании возможна гипердиагностика острого риносинусита посредством рентгенографии придаточных пазух носа. Необходимо помнить, что **использование рентгенографии придаточных пазух в настоящее время не рекомендовано в качестве диагностики острого синусита и малоинформативно** [10].

Инфекционный мононуклеоз в подавляющем большинстве случаев требует исключительно симптоматического лечения, проведения минимального количества диагностических процедур (при отсутствии подозрений на наличие бактериальных осложнений) и зачастую является саморазрешающимся заболеванием с благоприятным исходом [1, 2].

В представленных случаях отмечаются типичные клинические проявления мононуклеоза, сопровождающиеся характерными лабораторными изменениями:

лимфоцитарный лейкоцитоз, незначительное повышение СРБ, синдром цитолиза. Следует отметить, что признаки острого гепатита (гепатомегалия, повышение трансаминаз) также являются характерными симптомами инфекционного мононуклеоза и не рассматриваются в качестве осложнения заболевания. Данное состояние имеет благоприятный прогноз, купируется самостоятельно и не требует специфического лечения [1, 2, 11].

Высыпания, возникающие после приема антибактериальных препаратов (чаще пенициллинового ряда), могут ложно трактоваться как проявление истинной сенсибилизации к группе пенициллинов, что в дальнейшем существенно ограничивает их применение в клинической практике [7, 8]. Возникновение сыпи приводит к повышению тревожности родителей и назначению лишних лекарственных средств — учитывая, что амоксициллин-ассоциированная сыпь является саморазрешающимся состоянием, в большинстве случаев не требует проведения специфического лечения, дополнительных диагностических мероприятий, а также консультаций специалистов [7, 8, 11]. Некоторые работы, опубликованные в последнее время, отмечают снижение частоты появления сыпи после приема антибиотиков, что требует дальнейшего изучения [12, 13]. Необходимо отметить, что высыпания также могут появляться и после приема других групп антибактериальных препаратов, например макролидов [14]. В любом случае уменьшение необоснованного применения антибиотиков приведет к снижению проявления данного симптома.

Необходимо отметить, что использование современных протоколов обследования и лечения (клинические рекомендации Минздрава России «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)», «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей») позволит избежать неверной тактики ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом. Исходя из анализа представленных клинических случаев и данных клинических рекомендаций, можно выделить ряд ошибок в диагностике, лечении и тактике ведения пациентов с инфекционным мононуклеозом. Во-первых, **лихорадка, вне зависимости от ее длительности, не должна рассматриваться как признак бактериальной инфекции**. Продолжительность лихорадочного периода при некоторых вирусных инфекциях может достигать 7, а иногда и 8–10 дней. Не существует корреляции между высотой лихорадки и развитием бактериального воспаления [15, 16]. Во-вторых, **в настоящее время не рекомендуется рутинное определение уровня СРБ и проведение клинического анализа крови у всех пациентов с признаками инфекционного заболевания**. Данный лабораторный маркер может повышаться и при вирусных инфекциях, а нормальный уровень СРБ достоверно не исключает бактериального процесса [15, 16]. В-третьих, **диагностика инфекционного мононуклеоза осуществляется преимущественно исходя из клинической картины заболевания**, которой зачастую хватает для постановки диагноза. **Рутинное проведение ИФА/ПЦР-диагностики не несет клинической значимости**, так как не меняет тактику ведения и лечения пациента [15, 16]. В-четвертых, **повсеместное назначение антибактериальной терапии абсолютно неоправданно при инфекционном мононуклеозе ввиду вирусной этиологии заболевания**. Антибактериальная терапия

не оказывает положительного эффекта при вирусных инфекциях и не предотвращает развития бактериальной суперинфекции, а также приводит к нарастающей антимикробной резистентности [15, 16]. В-пятых, **инфекционный мононуклеоз не требует специфического лечения**, является саморазрешающимся состоянием, при котором оправдана только симптоматическая терапия [15, 16].

В двух клинических случаях пациентам рекомендован длительный медицинский отвод от вакцинации. Данная мера не является оправданной и противоречит действующим нормативным актам, определяющим медицинский отвод от вакцинации. Как и в случае других не тяжелых вирусных инфекций вакцинацию можно проводить через 1–2 недели после выздоровления. Более длительные отсрочки не оправданы и приводят к снижению охвата иммунизации населения [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные клинические случаи демонстрируют необоснованное назначение антибактериальной терапии при типичном течении инфекционного мононуклеоза. Ни в одном случае не отмечалось значимого повышения маркеров воспаления или клинических признаков, которые могли свидетельствовать о наличии бактериальных осложнений. Формирование правильного подхода к лечению вирусных инфекций исходя из действующих клинических рекомендаций, понимание неэффективности антибактериальной терапии в лечении вирусных инфекций вне зависимости от тяжести течения и продолжительности лихорадки помогут снизить необоснованное назначение антибиотиков и предотвратить дальнейшее нарастание резистентности к антимикробным препаратам.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

При поступлении в стационар законным представителем пациента подписывается информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения в научных целях, в т.ч. на публикацию в научных журналах (пациент 1: 09.11.2019; пациент 2: 10.11.2020; пациент 3: 19.10.2020).

ВКЛАД АВТОРОВ

А. А. Иванов — сбор данных, анализ клинических случаев, обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта публикаций.

Т. В. Куличенко — сбор данных, анализ клинических случаев, обзор научных публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, утверждение окончательного варианта публикаций.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Artem A. Ivanov — data collection, analysis of clinical cases, review of scientific publications on the article topic, writing the manuscript, approving the final version for publication.

Tatyana V. Kulichenko — data collection, analysis of clinical cases, review of scientific publications on the article topic, writing the manuscript, approving the final version for publication.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-6137-6138>

Т.В. Куличенко

<https://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. CDC. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. In: *Centers for Disease Control and Prevention*. September 28, 2020. Available online: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/index.html>. Accessed on September 3, 2022.
2. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211–240. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_9
3. Cohen J, Powderly WG, Opal SM. *Infectious Diseases*. Elsevier Health Sciences; 2016. p. 79.
4. Мукожева Р.А., Куличенко Т.В., Вильчанская Т.В. и др. Амбулаторное лечение острых респираторных инфекций у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 5. — С. 359–366. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i5.2298> [Mukozheva RA, Kulichenko TV, Vilchanskaya TV, et al. Outpatient Management of Acute Respiratory Infections in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(5):359–366. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i5.2298>]
5. Устойчивость к противомикробным препаратам // *Всемирная организация здравоохранения*. — 13 октября 2020. [Antimicrobial resistance. In: *World Health Organization*. 17 November 2021. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Ссылка активна на 03.09.2022.
6. Wright GD. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol*. 2010;8:123. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-123>
7. Balfour HH Jr, Forte FA, Simpson RB, Zolov DM. Penicillin-related exanthems in infectious mononucleosis identical to those associated with ampicillin. *Clin Pediatr (Phila)*. 1972;11(7):417–421. doi: <https://doi.org/10.1177/000992287201100711>
8. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Ozkaya Parlakay A, et al. Incidence of Antibiotic-Related Rash in Children with Epstein-Barr Virus Infection and Evaluation of the Frequency of Confirmed Antibiotic Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(1):33–38. doi: <https://doi.org/10.1159/000481988>
9. Matesanz JL, Fernández E, Fernández JM, Viejo G. Plasma procalcitonin and C-reactive protein concentrations in pediatric patients with Epstein-Barr virus infection. *Clin Chem*. 2003;49(12):2103–2104. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.023499>
10. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262–e280. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1071>
11. Sureshbabu J. Pediatric Mononucleosis and Epstein-Barr Virus Infection. In: *Medscape*. March 22, 2021. Available online: <https://emedicine.medscape.com/article/963894-overview>. Accessed on November 13, 2022.
12. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):154–162. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028016669525>
13. Hocqueloux L, Guinard J, Buret J, et al. Do penicillins really increase the frequency of a rash when given during Epstein-Barr Virus primary infection? *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1661–1662. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cit553>
14. Dakdouki GK, Obeid KH, Kanj SS. Azithromycin-induced rash in infectious mononucleosis. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(12):939–941.
15. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. — Минздрав России; 2021. [Ostryi tonzillit i faringit (Ostryi tonzillofaringit): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2. Ссылка активна на 15.10.2022.
16. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. — Минздрав России; 2022. [Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI): Clinical guidelines. Ministry of Health of Russian Federation; 2022. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2. Ссылка активна на 15.10.2022.
17. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: руководство для врачей. / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм. — М.: ПедиатрЪ; 2021 [Vakciny i immunoprofilaktika v sovremennom mire: rukovodstvo dlya vrachej. Ed by Namazova-Baranova LS, Briko NI, Fel'dblyum IV. Moscow: "Paediatrician" Publishers LLG, 2021. (In Russ).]

Статья поступила: 04.09.2022, принята к печати: 25.10.2022

The article was submitted 04.09.2022, accepted for publication 25.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Иванов Артем Александрович [Artem A. Ivanov, MD]; **адрес:** Российская Федерация, 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9, корпус 1А [address: 4 Dobryninskiy pereulok, 1/9, Moscow, 119049, Russian Federation]; **телефон:** +7 (495) 959-88-00; **e-mail:** IvanovAA32@zdrav.mos.ru

Куличенко Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор Российской академии наук [Tatyana V. Kulichenko, MD, PhD, Professor of the RAS]; **телефон:** +7 (495) 434-03-29; **e-mail:** tkulichenko@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 9054-4560

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 2},
Т.А. Калюжная^{1, 2}, Ф.Ч. Шахтахтинская^{1, 2}, С.В. Толстова¹, А.М. Сельвян¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Современные подходы к иммунопрофилактике инфекционных болезней в период беременности

Автор, ответственный за переписку:

Федосеенко Марина Владиславовна, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, **e-mail:** titovamarina@mail.ru

С каждым годом все больше стран рекомендуют вакцинацию для беременных. В настоящее время расширяется перечень вакцин, которые возможно применять в период беременности. Экспертами Союза педиатров России в рамках актуализации клинических рекомендаций по ведению нормальной беременности полностью обновлен раздел, посвященный иммунопрофилактике среди беременных, который представлен в данной статье.

Ключевые слова: вакцинация беременных, защита новорожденного, вакцинопрофилактика гриппа, вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции, вакцинопрофилактика коклюша, вакцинопрофилактика столбняка

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р., Калюжная Т.А., Шахтахтинская Ф.Ч., Толстова С.В., Сельвян А.М. Современные подходы к иммунопрофилактике инфекционных болезней в период беременности. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(5):417–423.
doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2487>

ОБОСНОВАНИЕ

Вакцинация во время беременности признается наиболее эффективным и безопасным способом защиты как матери, так и развивающегося внутриутробного ребенка от соответствующих инфекций. Беременные женщины находятся в состоянии физиологической иммуносупрессии, вследствие чего наиболее восприимчивы к инфекционным заболеваниям и нуждаются в их обязательной профилактике [1–3].

Среди вакциноконтролируемых инфекций наиболее опасны для беременной женщины заболевания, вызванные респираторными патогенами, как, например, вирус гриппа и коклюшная инфекция.

Если заражение вирусной инфекцией, к примеру, краснухой, произошло в первом триместре, высок риск врожденной краснухи, характеризующейся развитием катаракты, нарушения слуха, врожденных пороков сердца, а также младенческой смертности. Следствием перенесенной матерью краснухи в первом триместре бере-

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Liliya R. Selimzyanova^{1, 2},
Tatiana A. Kaliuzhnaia^{1, 2}, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, Svetlana V. Tolstova¹, Arevaluis M. Selvyan¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Modern Approaches in Immunoprophylaxis of Infectious Diseases During Pregnancy

Every year more countries recommend vaccination for pregnant women. Nowadays, the spectrum of vaccines that can be used during pregnancy is expanding. Experts of the Union of Pediatricians of Russia have completely updated the section about the pregnant women immunoprophylaxis within updating clinical guidelines on normal pregnancy management. This section is presented in the following article.

Keywords: vaccination of pregnant women, newborn protection, flu immunoprophylaxis, new coronavirus infection immunoprophylaxis, pertussis immunoprophylaxis, tetanus immunoprophylaxis

For citation: Namazova-Baranova Leyla S., Fedoseenko Marina V., Selimzyanova Liliya R., Kaliuzhnaia Tatiana A., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Tolstova Svetlana V., Selvyan Arevaluis M. Modern Approaches in Immunoprophylaxis of Infectious Diseases During Pregnancy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):417–423. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2487>

менности становится инфицирование внутриутробного ребенка, которое развивается в 90% случаев и приводит к спонтанному аборту, мертворождению и смерти в neonatalном возрасте. По этой причине очень важно планировать и проводить своевременную прегравидарную подготовку, направленную на формирование специфического поствакцинального иммунитета [2].

Иммунизация беременной является наиболее действенным методом защиты от возбудителей респираторной инфекции как самой женщины, так и будущего ребенка, поскольку обеспечивает защиту и матери, и внутриутробного ребенка за счет увеличения концентрации материнских антител, передаваемых через плаценту внутриутробному ребенку, что приводит к более эффективной специфической защите новорожденного в период наибольшей уязвимости до начала плановой вакцинации младенцев [2]. Установлено, что трансплацентарный перенос IgG-антител, полученных от матери, начинается уже с I триместра беременности и увеличивается на протяжении всего срока беременности, достигая максимального уровня в III триместре — после 28-й нед беременности. Кроме того, IgA и IgG также передаются от матери после рождения с молозивом и грудным молоком, усиливая иммунологический ответ потомства в первые месяцы жизни [2].

В настоящее время во многих европейских странах разработана стратегия иммунизации, целью которой является защита беременных женщин и младенцев от тяжелых инфекционных заболеваний. При высоком риске заражения инфекционным заболеванием становится возможным проведение вакцинации от целого ряда инфекций с использованием инаktivированных вакцин [2–4]. В рамках рутинной иммунизации беременных накоплен обширный мировой опыт вакцинации против гриппа, коклюша, дифтерии и столбняка.

ВАКЦИНАЦИЯ ПЕРЕД ПЛАНИРУЕМОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Вакцинация в период беременности является эффективным методом защиты от инфекционных болезней как для самой беременной женщины, так и для внутриутробного ребенка, новорожденного и младенца первых месяцев жизни.

Состояние физиологической иммуносупрессии, в котором пребывает организм беременной женщины, определяет высокую значимость иммунопрофилактики в этот период.

Наиболее тяжелые осложнения беременности для материнского организма регистрируются при заболеваниях, вызванных респираторными патогенами, особенно на поздних сроках гестации.

Для детей риск фетальных нарушений и показатель младенческой смертности многократно возрастает в случае перенесенных матерью инфекционных заболеваний в I триместре беременности.

- Рекомендовано при планировании беременности оценить вакцинальный статус женщины, риск заражения и последствия перенесенной инфекции, на основании чего провести требуемые профилактические прививки в зависимости от наличия или отсутствия показаний/противопоказаний [3, 5].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии.

В соответствии с национальным календарем профилактических прививок (НКПП):

- каждые 10 лет взрослых необходимо ревакцинировать от дифтерии и столбняка. При подготовке

к планируемой беременности прививку против дифтерии и столбняка следует провести не менее чем за 1 мес до ее наступления [5, 6];

- иммунизация **против гепатита В** проводится трехкратно по схеме 0–1–6 мес, поэтому оптимальным началом курса вакцинации не привитой ранее женщины является период не позже чем за 7 мес до планируемой беременности;
 - крайне актуальной при подготовке к беременности является защита от вируса, вызывающего **краснуху**, так как инфекция приводит к серьезным порокам развития внутриутробного ребенка. В соответствии с НКПП вакцинация проводится молодым девушкам до 25 лет (включительно), ранее не привитым, привитым однократно и не болевшим [5, 6]. Вакцинацию против краснухи проводят не позднее чем за 2 мес до планируемой беременности с использованием вакцины для профилактики краснухи [7]. Применение комбинированной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита у женщин требует предохранения от беременности в течение 1 мес после введения вакцины [8];
 - взрослые в возрасте до 35 лет (включительно), лица определенных профессий в возрасте до 55 лет (включительно), ранее не привитые от кори, привитые однократно и не болевшие, подлежат вакцинации **против кори** [6];
 - в период подготовки к сезонному подъему заболеваемости гриппом рекомендовано привиться **от гриппа** за месяц до планируемой беременности, однако возможно проведение иммунизации против гриппа и во время беременности [9].
- По эпидемиологическим показаниям:**
- неиммунным к **вирусу ветряной оспы** женщинам следует рассмотреть проведение специфической вакцинации по возможности не менее чем за 3 мес до наступления беременности [5].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВАКЦИНАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ

Вакцинация беременных **может проводиться любыми инаktivированными вакцинами** в условиях существующего риска заражения и тяжелого течения контролируемой инфекции.

Инаktivированные вакцины против гриппа, столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин и бесклеточная коклюшная вакцина в настоящее время широко рекомендуются во время беременности благодаря убедительным доказательствам их безопасности и эффективности [3, 9–12].

Введение живых аттенуированных вакцин (против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, желтой лихорадки и др.) во время беременности **противопоказано** ввиду теоретической возможности передачи живого патогена внутриутробному ребенку, однако практически эта возможность реализуется крайне редко. Более того, при высоком риске беременной женщины заразиться указанной инфекцией и развить тяжелое течение, взвешиваются обе потенциальные угрозы жизни и здоровью и принимается решение о наименьшей [4, 6, 9, 13].

- **Не рекомендовано прерывание беременности** при непреднамеренном введении живых вакцин в связи с тем, что риск последствий прерывания беременности значительно выше вероятности развития неблагоприятных явлений после вакцинации [3, 8, 14].

(УУР С; УДД 5)

- Вакцинировать не привитую и не болевшую ранее беременную живыми вакцинами рекомендуется только при предстоящем переезде в эндемичную зону или по эпидемическим показаниям: может вводиться вакцина для профилактики желтой лихорадки [8, 14].

(УУР С; УДД 5)

- Проведение беременной женщине вакцинации против полиомиелита (вакциной для профилактики полиомиелита инактивированной), против вирусного гепатита А (вакцина для профилактики вирусного гепатита А), бешенства (вакцина для профилактики бешенства) рекомендовано в условиях особой необходимости, когда польза преобладает над риском, с целью подготовки к выезду в эндемичный регион или в качестве постконтактной специфической профилактики [9, 13].

Комментарии: лечебно-профилактическая иммунизация вакциной для профилактики бешенства может проводиться беременной женщине при угрозе заражения бешенством в результате контакта и укуса больными бешенством животными, животными с подозрением на заболевание бешенством, дикими или неизвестными животными [8].

- При отсутствии проведенной вакцинации в период прегравидарной подготовки и в условиях высокой восприимчивости и риска заражения контролируемые инфекциями рекомендовано проводить вакцинацию против вирусного гепатита А и В, менингококковой и пневмококковой инфекций, полиомиелита (вакциной для профилактики полиомиелита инактивированной), гриппа (в соответствии с инструкцией к препарату) с целью предотвращения тяжелого течения и развития осложнений соответствующих инфекционных заболеваний [9, 15].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии: при проведении вакцинации против вирусного гепатита В используются вакцины, не содержащие консервантов [5].

- В случае контакта с больным ветряной оспой профилактику беременным женщинам рекомендуется проводить иммуноглобулином человека нормальным [4].

(УУР С; УДД 5)

Вакцинопрофилактика против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Исходя из известных данных о влиянии вакцин против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на акушерские и перинатальные исходы, **нет сведений о том, что применяющиеся вакцины представляют опасность для беременных женщин или внутриутробного ребенка** [16].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, вакцинация против COVID-19 мРНК-вакцинами во время беременности не увеличивает риск неблагоприятных послеродовых исходов и может снизить риск госпитализации ребенка в отделение интенсивной терапии и внутриутробной гибели ребенка, а также инфицирования матери вирусом SARS-CoV-2 [17].

Постоянно пополняемые данные свидетельствуют как о безопасности, так и об эффективности различного типа зарегистрированных вакцин против COVID-19 у беременных женщин, на основании которых Национальные профессиональные ассоциации охраны здоровья матери и ребенка различных стран мира настоятельно рекомендуют вакцинацию против COVID-19 беременных женщин и введение бустерных доз, поскольку

преимущества вакцинации для беременных женщин и младенцев перевешивают любые известные или потенциальные риски [18, 19].

- Рекомендовано проведение иммунизации вакциной для профилактики COVID-19 (комбинированной векторной) женщинам, имеющим высокий риск развития тяжелой формы COVID-19, начиная с 22 нед беременности с целью предотвращения развития осложнений, а иногда и летальных исходов как у матери, так и у внутриутробного ребенка [16].

(УУР С; УДД 5)

Комментарии: к беременным из групп риска тяжелого течения COVID-19 относят пациенток с ожирением, хроническими заболеваниями легких, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкологическими заболеваниями, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, коагулопатиями.

Перед принятием решения о вакцинации кормящей женщины необходимо оценить риски и пользу данной вакцинации [16].

Беременные женщины, которые были вакцинированы, имеют активные антитела к SARS-CoV-2 в грудном молоке в течение 6 нед после вакцинации, и, как сообщается, антитела проявляют нейтрализующие свойства и могут быть эффективными с точки зрения защиты новорожденных [20].

Медицинские организации, наблюдающие беременных, зафиксировавшие наступление беременности в течение полугода после иммунопрофилактики, должны сообщать в Автоматическую информационную систему (АИС) Росздравнадзора в течение 5 рабочих дней информацию о факте наступления такой беременности, а также дополнительно сообщать об исходах такой беременности в АИС Росздравнадзора [16].

(УУР В; УДД 5)

Вакцинопрофилактика гриппа

Беременность является фактором риска тяжелого течения гриппа, требующего госпитализации [18]. Опасность гриппа в период беременности заключается в достоверно более частом развитии преждевременных родов, случаев перинатальной смерти и мертворождения, рождении маловесных младенцев, особенно среди женщин, имеющих отягощенный преморбидный фон и осложненное течение беременности. Риск тяжелой инфекции во время беременности усугубляется наличием сопутствующих заболеваний, таких как бронхиальная астма, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и ожирение [21].

Следует также учесть, что младенцы первых 6 мес жизни более подвержены риску серьезных осложнений и смертности вследствие гриппа, однако начало вакцинации возможно только со второго полугодия жизни [22], в связи с чем вакцинация окружающих приобретает особое значение для ребенка.

Вакцинация беременных позволяет защитить младенцев благодаря пассивно приобретенному иммунитету от матери в течение первых 6–9 мес жизни [23, 24], а также косвенно позволяет сократить потребность в приеме противовирусных препаратов [25].

Женщины во II и III триместрах беременности подлежат вакцинации против гриппа в первую очередь по причине высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений в предэпидемический период, при этом должны применяться только инактивированные вакцины, не содержащие консервантов [4, 5, 26, 27].

Все инактивированные вакцины для профилактики гриппа обеспечивают защиту от заболевания и имеют хороший профиль безопасности среди беременных женщин [23–25, 26, 28–30].

- Рекомендовано проведение вакцинации против гриппа женщинам во II и III триместрах беременности с целью профилактики данного заболевания. В исключительных случаях (у пациенток с повышенным риском тяжелого течения гриппозной инфекции в соответствии с категориями населения, обозначенными в приказе) рекомендовано проведение вакцинации против гриппа и в I триместре беременности. Беременность не является противопоказанием к вакцинации против гриппа, однако наилучший профиль безопасности вакцинации признается во II–III триместрах [5, 31, 32].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: при угрозе возникновения очередной пандемии или ожидании появления в циркуляции новых типов вируса гриппа, ранее не входивших в состав вакцины, целесообразно вводить две дозы препарата с интервалом 21–28 дней.

Можно использовать любую из доступных в настоящее время инактивированных вакцин против сезонного гриппа на основании доказанных преимуществ перед отсутствием вакцинации. Иммунизацию можно проводить на любом сроке беременности, предпочтительно до начала сезона гриппа [26, 28].

Женщины в послеродовом периоде могут быть вакцинированы против гриппа любым типом вакцин в любой период кормления грудью [25, 29].

Вакцинопрофилактика столбняка

- Непривитым против столбняка беременным женщинам или с неизвестным вакцинальным анамнезом рекомендовано ввести две дозы анатоксина столбнячного или анатоксина дифтерийно-столбнячного с интервалом не менее 4 нед и последующей ревакцинацией через 6 мес с целью профилактики столбняка у матери и младенца [33, 34].

(УУР С; УДД 5)

или

- При возможности рекомендована вакцинация/ревакцинация с использованием вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточной) и столбняка, адсорбированной со сниженным количеством антигена, что дополнительно способствует выработке сывороточных противокклюшных антител у женщины с последующей трансплацентарной передачей и профилактике коклюша у младенцев [35–37].

(УДД А; УДД 2)

Комментарий: полномасштабные и длительные исследования показали, что вакцины на основе столбнячного анатоксина имеют хороший профиль безопасности у беременных [12, 34–37].

Анатоксин столбнячный можно вводить отдельно или в сочетании с дифтерийным анатоксином и в составе вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), адсорбированной. Вакцина против столбняка может быть введена на любом сроке беременности, но если она вводится в III триместре между 27-й и 36-й нед, то обеспечивает значительное проникновение антител через плаценту для защиты новорожденного [19].

Женщин, не привитых против столбняка ранее и во время беременности, следует вакцинировать сразу после родов.

В случае необходимости противостолбнячной профилактики вследствие травмы (прошло более 5 лет с момента последней противостолбнячной иммунизации) беременная должна быть привита вакциной с уменьшенным количеством антигенов на любом сроке беременности без дальнейшей ревакцинации [33].

Вакцинопрофилактика коклюша

Вакцинация против коклюша во время беременности рекомендована и массово используется во многих странах мира с целью защиты от коклюша детей первых месяцев жизни, которые еще не могут быть привиты по возрасту.

Данные многочисленных опубликованных исследований указывают на эффективный и активный трансплацентарный транспорт коклюшных антител от привитых во время беременности матерей к внутриутробному ребенку, что способствует значительному снижению риска заболевания коклюшем у детей первых месяцев жизни в сравнении с детьми аналогичного возраста, родившихся от непривитых матерей [11, 12, 35, 36, 38].

Иммунизация против коклюша с использованием вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), адсорбированной, во время беременности является эффективной и безопасной как для матери, так и для течения, исхода беременности и здоровья новорожденного младенца [12, 35, 36, 39–48].

Вакцинация женщины против коклюша преимущественно во II–III триместрах беременности характеризуется наибольшей иммуногенностью и эффективностью в отношении заболеваемости коклюшной инфекцией тяжелого течения и риска смертельного исхода среди младенцев первых двух месяцев жизни [12, 35, 46].

- Рекомендовано рассмотреть при возможности вакцинацию беременных против коклюша, во II или III триместрах, но не позднее 15 дней до даты родов с целью профилактики коклюшной инфекции [11].

(УУР С; УДД 5)

Комментарий: Не вакцинированную против коклюша во время беременности женщину следует при возможности привить в короткий срок после родов. Если женщина привита в начале беременности, в последующие сроки гестации вакцинацию ей уже не проводят [49].

С целью максимальной выработки антител в организме матери и пассивной передачи их младенцу в высокой концентрации, по мнению экспертов Консультативного комитета по практике иммунизации США (ACIP), оптимальный период проведения иммунизации вакциной для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная), адсорбированной, — с 27-й по 36-ю нед беременности, однако данный вид вакцинации безопасно можно проводить на любом сроке беременности [50].

Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS) рекомендует вакцинацию против коклюша беременным женщинам на сроке от 16 до 32 нед беременности. В случае не проведенной иммунизации ее следует выполнить до начала родов [51].

При использовании в период беременности лицензированной на территории Российской Федерации вакцины

для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточной), адсорбированной, нарушения развития внутриутробного ребенка маловероятны. Вакцинацию во время беременности и в период грудного вскармливания следует проводить только в случаях явного риска инфицирования после оценки лечащим врачом соотношения клинической необходимости и потенциального риска применения [52].

Данные по безопасности вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточной), адсорбированной, из опубликованных клинических исследований во II и III триместрах беременности не выявили нежелательных эффектов вакцинации на течение беременности или на здоровье внутриутробного ребенка и новорожденного [12, 35, 36, 41, 44–46]. Применение у беременных женщин данной вакцины не приводит к более высокой, чем ожидаемая, частоте побочных реакций [52].

ВКЛАД АВТОРОВ

Л.С. Намазова-Баранова — концепция исследования, курация процесса написания статьи, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

М.В. Федосеенко, Л.Р. Селимзянова — концепция исследования, сбор информации, написание статьи, курация процесса написания статьи, редактирование статьи.

Т.А. Калюжная — написание статьи, оформление статьи, внесение правок.

Ф.Ч. Шахтактинская, С.В. Толстова, А.М. Сельвян — внесение правок.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Нормальная беременность: федеральные клинические рекомендации. — М.; 2020. — 80 с. [*Normal'naya beremennost': Federal clinical guidelines*. Moscow; 2020. 80 p. (In Russ).]
2. Lagousi T, Gkentzi D, Geropeppa M, et al. Protecting the Offspring, the Gift of Maternal Immunization: Current Status and Future Perspectives. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(11):1953. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10111953>
3. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: методические указания. — М.: Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава России; 2002. — 16 с. [*Meditinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok*: Methodical instructions. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2002. 16 p. (In Russ).]
4. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. [SanPiN 3.3686-21. *Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya po profilaktike infektsionnykh boleznei*. (In Russ).]
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 06, 2021 № 1122n "Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok". (In Russ).]
6. Инструкция по применению вакцины против краснухи. [*Instructions for use of the rubella vaccine*. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49861493-c6ba-485b-b97c-b4fd81d6ccc7. Ссылка активна на 15.10.2022.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, guiding of manuscript writing, manuscript editing, approving the final version of the manuscript.

Marina V. Fedoseenko, Liliya R. Selimzyanova — study concept, data collection, manuscript writing, guiding of manuscript writing, manuscript editing.

Tatiana A. Kaliuzhnaia, — manuscript writing, manuscript design, revision.

Firuzha Ch. Shakhtaktinskaya, Svetlana V. Tolstova, Arealuis M. Selvyan — revision.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

Ф.Ч. Шахтактинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

7. Инструкция по применению вакцины против кори, краснухи и паротита. [*Instructions for use of the vaccine against measles, rubella and mumps*. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74fc3f09-953a-446b-82a2-163a9c7f0745. Ссылка активна на 15.10.2022.

8. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (утв. Минздравом России 12.04.2019). — 2019. — 56 с. [*Metodicheskie rekomendatsii po vyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenii posle immunizatsii* (approved by the Ministry of Health of Russia on April 12, 2019). 2019. 56 p. (In Russ).]

9. WHO. Global advisory committee on vaccine safety. Safety of immunization during pregnancy. A review of the evidence. World Health Organization; 2014. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-2014.07>. Accessed on October 15, 2022.

10. Cox S, Psner SF, McPheeters M, et al. Hospitalization with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynaecol*. 2006;107(6):1315–1322. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000218702.92005.bb>

11. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433–460. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9035>. Accessed on October 15, 2022.

12. Macias Saint-Gerons D, Sola Arnau I, De Mucio B, et al. Adverse events associated with the use of recommended vaccines during pregnancy: An overview of systematic reviews. *Vaccine*. 2021;39 Suppl 2:B12–B26. doi: <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2020.07.048>.

13. Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире: руководство для врачей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм. — М.: ПедиатрЪ, 2021. — 646 с. [*Vaktsiny i immunoprofilaktika v sovremennom mire*: Guide for

- doctors. Namazova-Baranova LS, Briko NI, Fel'dblyum IV, eds. Moscow: Pediatr; 2021. 646 p. (In Russ).]
14. Yawetz S. Immunizations during pregnancy. In: *UpToDate*. Available online: https://www.uptodate.com/contents/immunizations-during-pregnancy?search=vaccination%20pregnant&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Accessed on October 15, 2022.
15. WHO. Meningococcal A conjugate vaccine during pregnancy: Extract from report of GACVS meeting of 11–12 June 2014, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 18 July 2014. In: *World Health Organization*. Available online: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/meningococcal-a-conjugate-vaccine/pregnancy>. Accessed on October 15, 2022.
16. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. — М.: Минздрав России; ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2022. — 78 с. [*Poryadok provedeniya vaksinatсии protiv novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19): Temporary guidelines*. Moscow: Ministry of Health of Russia; Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine” of the Ministry of Health of Russia; 2022. 78 p. (In Russ).]
17. Watanabe A, Yasuhara J, Iwagami M, et al. Peripartum Outcomes Associated With COVID-19 Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(11):1098–1106. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3456>
18. Ashkir S, Khaliq OP, Hunter M, Moodley J. Maternal vaccination: A narrative review. *S Afr J Infect Dis*. 2022;37(1):451. doi: <https://doi.org/10.4102/sajid.v37i1.451>.
19. COVID-19 Vaccines for Pregnant Persons: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Safe in Pregnancy. Up-to-date evidence-based information on vaccines in pregnancy*. Available online: <https://safeinpregnancy.org/lsr/meta-analysis>. Accessed on October 15, 2022.
20. Arora M, Lakshmi R. Vaccines — safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:23–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002>
21. Wang R, Yan W, Du Min, et al. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Infect Dis*. 2021;105:567–578. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.095>
22. Вакцинация беременных против гриппа: федеральные клинические рекомендации. — М.; 2015. — 42 с. [*Vaksinatсии beremennykh protiv grippa: federal clinical guidelines*. Moscow; 2015. 42 p. (In Russ).]
23. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza vaccine efficacy and effectiveness in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020;24(2):229–240. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-019-02844-y>
24. Jarvis JR, Dorey RB, Warricker FDM. The effectiveness of influenza vaccination in pregnancy in relation to child health outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38(7):1601–1613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.056>
25. Костинов М.П., Черданцев А.П. Клиническая и иммунологическая безопасность инактивированной иммуноадьювантной субъединичной вакцины против гриппа для беременных // *Акушерство и гинекология*. — 2016. — № 2. — С. 64–69. — doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.64-69> [Kostinov MP, Cherdantsev AP. Klinicheskaya i immunologicheskaya bezopasnost' inaktivirovannoi immunoadd'uvantnoi sub'edinichnoi vaksiny protiv grippa dlya beremennykh. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(2):64–69. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.64-69>]
26. WHO. Vaccines against influenza: WHO position paper — May 2022. *Wkly Epidemiol Rec*. 2022;97(19):185–208. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9719>. Accessed on October 15, 2022.
27. Omer SB, Clark DR, Madhi SA, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):597–608. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30479-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30479-5)
28. American College of Obstetrics and Gynecology. AGOC committee opinion. Immunization during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):207–212. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02738-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02738-2)
29. Черданцев А.П., Костинов М.П., Шмитко А.Д., Черданцева А.А. Вакцинация беременных против управляемых инфекций респираторного тракта // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12. — № 2. — С. 30–37. — doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-30-37> [Cherdantsev AP, Kostinov MP, Shmitko AD, Cherdantseva AA. Vaccination of pregnant women against controlled respiratory tract infections. *Jurnal infektologii = Journal Infectology*. 2020;12(2):30–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-30-37>]
30. Sebhathi M, Khalil A. Uptake of vaccination in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:53–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.03.007>
31. Инструкция по применению вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной расщепленной. [*Instructions for use of the influenza quadrivalent inactivated split vaccine*. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0514a427-aaab-4324-abb3-2e3280986a64. Ссылка активна на 15.10.2022.
32. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: руководство для врачей / под. ред. М.П. Костинова, Л.В. Адамян, А.П. Черданцева, Н.А. Озеретковской. — 1-е изд. — М.: Группа МДВ; 2022. — 98 с. [*Vaksinatсия i ekstrennaya immunoprofilaktika infektsionnykh zabolevaniy u beremennykh i kormyashchikh zhenshchin: Guide for doctors*. Kostinov MP, Adamyan LV, Cherdantsev AP, Ozeretkovskii NA, eds. 1st ed. Moscow: Gruppya MDV; 2022. 98 p. (In Russ).]
33. WHO. Tetanus vaccines: WHO position paper — February 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(6):53–76 Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WER9206>. Accessed on October 15, 2022.
34. WHO, UNICEF. *Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005: strategies for achieving and maintaining elimination*. World Health Organization; 2002. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69618>. Accessed on October 15, 2022.
35. Halperin SA, Langley JM, Ye L, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis*. 2018;67(7):1063–1071. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy244>
36. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760–1769. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3633>
37. Albrecht M, Arck PC. Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators. *Front Immunol*. 2020;11:555. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00555>
38. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, et al. Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020;38(8):2095–2104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.105>
39. Switzer C, D'Heilly C, Macina D. Immunological and Clinical Benefits of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):499–541. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00264-7>
40. Nguyen HS, Vo NP, Chen SY, Tam KW. The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):52–67.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.096>
41. Gidengil C, Goetz MB, Newberry S, et al. Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2021;39(28):3696–3716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.079>
42. Andersen AR, Kolmos SK, Flanagan KL, Benn CS. Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes. *Vaccine*. 2022;40(11):1572–1582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.018>
43. Kandeil W, van den Ende C, Bunge EM, et al. A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness

of maternal immunization against pertussis. *Expert Rev Vaccines*. 2020;19(7):621–638. doi: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1791092>

44. Vygen-Bonnet S, Hellenbrand W, Garbe E, et al. Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):136. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4824-3>

45. D'Heilly C, Switzer C, Macina D. Safety of maternal immunization against pertussis: A systematic review. *Infect Dis Ther*. 2019;8(4):543–568. doi: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00265-6>

46. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women — a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):390. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1559-2>

47. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1426–1456. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.00>

48. Romanin V, Acosta AM, Juarez MDV, et al. Maternal Vaccination in Argentina: Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Effectiveness During Pregnancy in Preventing Pertussis in Infants. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):380–387. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz217>

49. Шипицына Е.В., Ширшова Н.Ю., Коган И.Ю. Вакцинация во время беременности: настоящее и будущее // *Акушерство и гинекология*. — 2021. — № 11. — С. 9–16. — doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.9-16> [Shipitsyna EV, Shirshova NYu, Kogan IYu. Vaksinatziya vo vremya beremennosti: nastoyashchee i budushchee. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(11):9–16. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.9-16>]

50. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women—advisory committee on immunization practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(7):131–135.

51. Whooping Cough Vaccination in Pregnancy. October 17, 2019. In: National Health Service. Available online: <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/whooping-cough-vaccination>. Accessed on October 15, 2022

52. Инструкция по применению вакцины для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), коклюша (с уменьшенным содержанием антигена, бесклеточная) и столбняка, комбинированной, адсорбированной Адасель® https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95654753-d6d2-4485-8c56-7f29dbceace86

Статья поступила: 20.10.2022, принята к печати: 25.10.2022

The article was submitted 20.10.2022, accepted for publication 25.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, строение 1 [**address:** 1/1 Fotievoy Str., Moscow, 119333, Russian Federation]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Федосеенко Марина Владиславовна, к.м.н. [**Marina V. Fedoseenko**, MD, PhD]; **e-mail:** titovamarina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6339-5386

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н. [**Liliya R. Selimzyanova**, MD, PhD]; **e-mail:** lilysir@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

Калюжная Татьяна Анатольевна, к.м.н. [**Tatiana A. Kaliuzhnaia**, MD, PhD]; **e-mail:** kaliuzhnaiatatiana83@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 5155-8995

Шахтахтинская Фируза Чингизовна, к.м.н. [**Firuzha Ch. Shakhtakhtinskaya**, MD, PhD]; **e-mail:** doc.firuzha@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 2550-3746

Толстова Светлана Васильевна [**Svetlana V. Tolstova**, MD]; **e-mail:** tolsto4eva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1130-3833

Сельвян Арвалуис Месроповна [**Arevaluis M. Selvyan**, MD]; **e-mail:** arev.92@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 7288-6321

FDA одобрило вакцину для профилактики коклюша у младенцев до 2 мес жизни

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило вакцину Boostrix (столбнячный анатоксин, редуцированный дифтерийный анатоксин и бесклеточная коклюшная вакцина адсорбированная; Tdap) для иммунизации в течение III триместра беременности в целях профилактики коклюша у младенцев в возрасте до 2 мес. Это первая в мире вакцина Tdap, одобренная FDA специально для использования во время беременности.

Определение эффективности вакцины Tdap было основано на повторном анализе данных из обсервационного исследования методом «случай-контроль». В повторном анализе были использованы данные 108 случаев коклюша у детей в возрасте до 2 мес (включая 4 детей, матери которых получали вакцину в течение III триместра беременности) и 183 контрольных детей, не болевших коклюшем (включая 18 детей, матери которых получали вакцину в течение III триместра беременности). По данным исследований, вакцина, которую вводили в виде разовой дозы, была на 78% эффективна для предотвра-

щения коклюша у новорожденных при введении матерям в III триместре беременности.

Имеющиеся данные контролируемого клинического исследования показали, что использование вакцины в течение III триместра беременности не выявило каких-либо побочных эффектов, связанных с вакциной, на течение беременности или на внутриутробного/новорожденного ребенка.

Вакцина была первоначально одобрена FDA в 2005 г. для повторной иммунизации против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 10 до 18 лет. Впоследствии FDA также одобрило применение вакцины у лиц в возрасте 19 лет и старше и использование дополнительной дозы через 9 или более лет после начальной дозы вакцины Tdap. Настоящее одобрение предназначено именно для применения во время беременности в целях профилактики коклюша у младенцев в возрасте до 2 мес.

Источник: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-vaccine-use-during-third-trimester-pregnancy-prevent-whooping-cough-infants-younger-two>

В перечне фонда «Круг добра» новое заболевание

57-й нозологией стал кожно-скелетный синдром с гипофосфатемией. Это врожденное мультисистемное заболевание, при котором появляется множество невусов (доброкачественных новообразований кожи), образующихся в результате аномально высокой продукции фактора роста фибробластов 23 (FGF23), которая также приводит к развитию гипофосфатемического рахита.

Один из новейших методов лечения кожно-скелетного синдрома с гипофосфатемией — патогенетическая терапия бурсумабом. Его необходимо вводить подкожно 1 раз в 2 нед. Препарат не зарегистрирован в России. Сейчас бурсумаб одобрен для 39 подопечных Фонда с X-сцепленным доминантным гипофосфатемическим рахитом.

Источник: <https://фондкругдобра.рф/в-перечне-фонда-новое-заболевание/>

Начало создания в России молочных кухонь — важная страница в истории отечественной системы охраны материнства и младенчества (к 100-летию организации Государственного научного института охраны материнства и младенчества)

Выдающимся профессиональным медицинским обществом в дореволюционной России было «Общество русских врачей в память Н.И. Пирогова» (Пироговское общество). Именно на Пироговских съездах получили огласку, всестороннее обсуждение и рекомендации к внедрению как чрезвычайно важное начинание для строительства системы охраны материнства и младенчества (ОММ) предтечи молочных кухонь и детских консультаций — так называемые «Капли молока».

Начало распространению в России учреждений «Капли молока» положило их открытие в 1901 г. в Петербурге и Одессе, а также обсуждение на восьмом Пироговском съезде (в 1902 г.) указанной новаторской формы для осуществления профилактики заболеваемости и смертности младенцев. Так, М.Н. Маргулиес в своем докладе фактически представил перечень основных функций учреждений «Капля молока»:

«4. <...> присоединение к каждому родильному приюту специальных консультаций для младенцев, родившихся в приюте, куда бы они приносились раза два в месяц для врачебного осмотра. Здесь же те из них, которые лишены молока матери, получали бы необходимое для них, специально приготовленное молоко.

5. Кроме этих консультаций <...> следует позаботиться об устройстве аналогичных учреждений, именуемых на западе „Каплею молока“, в населенных и бедных кварталах города.

6. Врачебный надзор в этих учреждениях должен состоять в еженедельном осмотре всех детей, причем на специальные листки заносится их вес, количество выпиваемого ими в сутки молока и число кормлений. Кроме этих физиологических данных, туда же заносятся и патологические проявления».

Из приведенного текста ясно видно, что на «Капли молока» предлагалось возлагать функцию не только раздачи молока грудным детям, но и слежения за их здоровьем, т.е. функцию консультации для грудных детей. Именно по этому пути пошли в России, в отличие от Европы, где «Капли молока», как правило, только выдавали детское питание.

Позже, в 1904 г., на девятом Пироговском съезде М.И. Кеннигсберг выступил с докладом «О необходимости организации в наших городах детских санаториев и молочно-питательных станций как меры борьбы с заболеваемостью и смертностью в них»¹. Интересно, что еще за 8 лет до появления «Капель молока» в России, в 1893 г., на пятом Пироговском съезде известный

отечественный педиатр И.В. Троицкий сделал небольшое сообщение о кабинете бесплатной выдачи обеззараженного коровьего молока при лечебнице «Общества подаяния помощи больным детям в г. Киеве», что можно рассматривать как первый пилотный проект, на тот момент не имевший целью системных изменений ситуации с ненормальной детской смертностью.

Отсюда вполне справедливым является утверждение Г.Л. Микиртчян и Р.В. Суворовой (1998) о том, что нельзя признать корректными сведения большинства источников о наличии к 1913 г. в России всего 9 детских консультаций, ибо их функции также выполняли «Капли молока», которых насчитывалось более 40. Только за 1916 г. Всероссийское попечительство об охране материнства и младенчества открыло 25 учреждений «Капля молока»².

Молочная комната, как изначально называли молочную кухню, была открыта в Московском императорском воспитательном доме в 1912 г. В Доме всегда был дефицит кормилиц, а в годы войны он стал еще больше, потребность в молочных смесях для детского питания возросла, и молочная кухня Воспитательного дома вынуждена была резко повысить объем питания для младенцев. Если в 1915 г. и в начале 1916 г. на кухне ежедневно готовилось в среднем 2000 бутылочек молочных смесей, то к концу года — до 4000 бутылочек прикорма³.

Сотрудники молочной кухни сталкивались с большими проблемами. Отмечался не только дефицит молока — его качество не соответствовало стандартам детского питания. Не было в достаточном количестве посуды для молока. Так, сохранился документ, в котором врач А.С. Лянды обращался с просьбой о помощи в Московскую контору стеклянного завода А.Д. Оболенского, куда направил заказ для молочной кухни бывшего Воспитательного дома на 20 тысяч бутылочек. «Из означенного числа бутылочек названной конторой было доставлено всего лишь 8 тысяч»⁴.

¹ Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Истоки становления государственной системы охраны здоровья детей в Советской России (1917–1930 гг.). — М.; 2018. — С. 30–31.

² Там же. — С. 34.

³ Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Дом охраны младенца. — М.: Изд-во «ПедиатрЪ»; 2012. — С. 10. — (История Научного центра здоровья детей РАМН; вып. 3).

⁴ Там же. — С. 34.

В 1916 г. главный врач А.В. Тихонович назначил «комиссию по реорганизации молочной лаборатории Дома, представив проект будущей молочной Дома с биохимической при ней лабораторией. Проект этот с рисунками и чертежами по рассмотрению и одобрении в Правлении Дома был отослан в Главное Управление Ведомства». В комиссию был включен приват-доцент Саратовского университета П.П. Эминет, которому под управлением главного врача А.В. Тихоновича позволили проводить «научные наблюдения над вскармливанием детей в Грудных отделениях с Лазаретами различными молочными смесями под его личным наблюдением в молочной лаборатории Дома». Результаты оказались ободряющими, и научную командировку доктора П.П. Эминета продлили на год, чтобы он «мог получить более определенные результаты по вопросам искусственного вскармливания детей, продолжая свою полезную деятельность в Учреждениях Московского воспитательного дома путем участия в деле медицинской его реорганизации».

Таким образом, в годы Первой мировой войны началась реорганизация молочной кухни с целью не только обеспечить воспитанников молочными смесями, но и превратить ее в научную лабораторию по изучению проблем детского питания⁵.

Учитывая, что одной из ведущих причин высокой ранней детской смертности были проблемы со вскармливанием младенцев, жизненно важным стал вопрос об орга-

низации молочной кухни с лабораторией. Возглавляемая крупнейшим специалистом по вопросам общественного детского питания доктором Я.Ф. Жорно «механизированная и хорошо оборудованная молочная кухня с лабораторией стала опытной базой для изучения технологии детской пищи», где разрабатывались и производились новые детские смеси, а на базе физиологических отделений они проходили испытания. Я.Ф. Жорно знакомил с работой молочной кухни с лабораторией, читал лекции о достижениях в области вскармливания детей грудного возраста многочисленным врачам-стажерам, командированным в институт на курсы усовершенствования. В 1918 г. на базе Московского императорского воспитательного дома был создан Дом охраны младенца, позже (в 1925 г.) преобразованный в Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (ГНИОММ), 100-летие которого празднуется в этом году. По постановлению Совнаркома от 16 апреля 1930 г. «Предприятие „Молочная кухня“ при Институте ОММ стало относиться к учреждениям, пользовавшимся правами Госбюджетных учреждений, по смете Наркомздрава». Результатом энергичной научной и организационной деятельности ГНИОММ по разработке основ рационального вскармливания детей стало широкое распространение в 1920–1930-х гг. по всей стране молочных кухонь. Был создан еще один успешный организационный инструмент по борьбе с детской смертностью⁶.

⁵ Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Дом охраны младенца. — М.: Изд-во «ПедиатрЪ»; 2012. — С. 10. — (История Научного центра здоровья детей РАМН; вып. 3).

⁶ Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Государственный научный институт охраны материнства и младенчества (1922–1940). — М.: Изд-во «ПедиатрЪ»; 2013. — С. 35. — (История Научного центра здоровья детей РАМН; вып. 4).